

THESIS

MUNICH

1967

ZUR FRAGE PRIMÄR-MALIGNER
LEBERTUMOREN IM SÄUGLINGS- UND
KINDESALTER MIT BESONDERER
BERÜCKSICHTIGUNG DES PRIMÄREN
LEBERCARCINOMS

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD U. IV.:SITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF. 94304

Alexander Zierer



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153513_0077

AUS DER CHIRURGISCHEN ABTEILUNG DER KINDERKLINIK
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. A. Oberniedermayr

ZUR FRAGE PRIMÄR-MALIGNER LEBERTUMOREN IM SÄUGLINGS-
UND KINDESALTER MIT BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DES
PRIMÄREN LEBERCARCINOMS.

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Alexander Zierer
aus München

München 1967

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. A. Oberniedermayr

Dekan: Professor Dr. F. Holle

Tag der mündlichen Prüfung: 3.I.1967

M e i n e m V a t e r

in dankbarer Erinnerung gewidmet

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

Einleitung	1
Entwicklung der Leber	2
Funktion der Leber	3
Anatomie der Leber des Neugeborenen und des Kindes	3
Abgrenzung von Mißbildungen	5

Die primär-bösartigen Geschwülste der Leber unter besonderer Berücksichtigung des primären Lebercarcinoms

Zum Begriff der bösartigen Geschwulst	10
Geschichtliches	10
Häufigkeit aller bösartigen Lebertumoren	11
Altersverteilung aller bösartigen Lebertumoren	13
Geschlechtsverteilung bei primären Lebertumoren	13
Mittlere Lebenserwartung	14
Metastasen aller primären Lebertumoren	14
Ätiologie und Pathogenese	16
Makroskopie des primären Lebercarcinoms	20
Histologie des primären Lebercarcinoms	22
Die klinische Symptomatologie	30
Diagnose - Differentialdiagnose	33
Diagnostische Irrtümer	43
Therapie	44
Zusammenfassung	47
Literaturverzeichnis	48

Einleitung

Der erhebliche Rückgang der Sterblichkeit im Kindesalter ist zu einem großen Teil auf Fortschritte in der Ernährung und Einführung der antibiotica zurückzuführen. Damit ist aber zumindest relativ die Bedeutung maligner Tumoren in den Vordergrund getreten.

Vergleicht man die Todesursachen im Kindesalter in der Gegenwart mit denen eines zwei bis drei Jahrzehnte zurückliegenden Zeitraumes, so fallen erhebliche Unterschiede auf. Noch vor wenigen Jahrzehnten war der größte Teil der Säuglings- und Kindersterblichkeit den Infektionskrankheiten zuzuschreiben. Ferner bedrohten Ernährungsstörungen und Verletzungen im Zusammenhang mit der Geburt das Leben des Säuglings in ungleich höherem Maße als heute. Die Fortschritte der Medizin in den verfloßenen zwei Jahrzehnten haben dieses Bild entscheidend verändert. Seit Einführung der Sulfonamide und Antibiotica ist die Gefahr bakterieller Infektionen wesentlich geringer geworden. Den neuen Erkenntnissen über den Mineralstoffwechsel des Säuglings ist es zu verdanken, wenn die gefürchtete alimentäre Intoxikation, die bis vor kurzem meist zum Tode führte, heute erfolgreich behandelt werden kann. Geburtstraumatische Schädigungen des Neugeborenen sind dank der modernen Entwicklung der Geburtshilfe selten geworden.

- 2 -

Daher stehen heute nach Angaben vieler Autoren (Schultze-Jena, Nagai, Schmid, Kiseewetter u. Mason, Schweisguth u.a.) in manchen Ländern Geschwülste an erster Stelle unter den Todesursachen durch Krankheit im Kindesalter. 80% der Bauchtumoren des Kindes stellen die embryonalen Adenosarkome der Niere (Wilmstumoren) und die Neuroblastome des Sympathicus. Unter diesen kindlichen Malignomen bilden die primären Lebertumoren nur einen kleinen Prozentsatz. Sie verdienen jedoch in der Differentialdiagnose abdomineller Tumoren besondere Beachtung. Dies kommt schon darin zum Ausdruck, daß "Wilmstumor" und "Neuroblastom" jedem Pae-diater geläufige Begriffe sind, während primäre Lebertumoren in unseren Ländern eher als ausgefallene Kuriositäten gelten.

Entwicklung der Leber

In der frühen Embryonalentwicklung erscheint die Entodermalanlage der Leber als ventrale Ausstülpung des Vorderdarms. Es entsteht eine Bucht, die sogenannte Leberbucht. Diese Ausstülpung liegt in unmittelbarer Nachbarschaft undifferenzierten Mesenchyms des ventralen Mesenteriums. Die entodermalen Epithelsprossen dringen in das primitive Mesenchym ein, um die Leberzellbalken zu bilden. Damit verbunden ist eine Proliferation von Gefäßelementen, welche Sinusoide bilden. Diese Sinusoide werden zur Hauptquelle der extramedullären Blutbildung des sich entwickelnden Embryos. Da die Leber während des intrauterinen Lebens wächst, entsteht eine innige Verflechtung rein epithelialer Strukturen mit solchen, die vom Mesenchym abstammen. Diese Tatsache führt zu einer Reihe von Kombinationen möglicher embryonaler Lebertumoren. Stammen diese hauptsächlich vom Mesenchym ab, so können sie zahlreiche Variationen heterotopischer Gewebe zeigen, z.B. Knochen-, Muskel- und Knorpelgewebe.

Die Sekretion der Galle beginnt im 4. Fetalmonat, die hepato-lienale Periode der Blutbildung im 2. Monat und reicht etwa bis zum 6. Fetalmonat.

Funktion der Leber

Was die Funktion betrifft, so kann man die Leber des Neugeborenen im Gegensatz zu anderen Organen als ausgereift betrachten, und man kann sagen, dass Organ der Fetalzeit ist schon vor der Geburt die wichtigste zentral im Stoffwechsel stehende exkretorische und sekretorische Drüse des Organismus geworden.

Anatomie der Leber des Neugeborenen und des Kindes

Die Leber des Neugeborenen unterscheidet sich von der des Erwachsenen durch ihre außerordentliche Größe (s. Tabelle). In der Form unterscheidet sie sich von der des Erwachsenen durch die starke Ausdehnung des linken Lappens. Die Leber weitet nicht nur rechts, sondern auch links die untere Thoraxapertur erheblich aus und wölbt durch ihr starkes Übertragen des Rippenbogens auch die vorderen Bauchdecken, rechts allerdings mehr als links, vor.

Der untere Leberrand liegt von der Spitze des processus xiphoideus zwischen 35 und 49 mm entfernt, die Entfernung vom Nabel beträgt 10-20 mm. Der untere Leberrand kann jedoch bis in Höhe des Nabels reichen. Rechts kommt der untere Leberrand nahe an den Darmbeinkamm heran.

Beim Neugeborenen ergötet sich für die Synthese der Leber besonders links einige Eigentümlichkeiten. Der linke Leberlappen ist noch so groß, dass er die ganze linke Zwerchfellkuppel ausfüllt.

Die Berührungsflächen der Unterseite der Leber unterscheiden sich wesentlich von denen des Erwachsenen.

In den ersten Tagen nach der Geburt ändern sich die Verhältnisse. Durch die regelmäßige Nahrungsaufnahme beginnt der sich entfaltende Magen, den linken Leberlappen zu verdrängen.

Durchschnittliche Lebergewichte in g

nach Scammon	135
Oppenheim u. Junker	125
Kowalski	130
Coppoletta u. Wolbach	78
Craig	118

Lebergewicht in Prozenten des Körpergewichts:

nach Vierordt	♂ 4,57%	♀ 5,47%	(Erwachs. 2,9 u. 3,15%)
Kowalski		über 4%	
Oppenheim u. Junker	zw. 2,5 u. 4%		
Scammon	etwa 4%		2,5-3%
Gundobin	4,33%		2,85%
Rauber-Kopsch	-		2,8% (= 1/36)
Luschka	-		2,5-4,2%

auf die bedeutende Größe der Leber beim Neugeborenen haben (nach Gundobin) schon Galen und Glisson hingewiesen. Das kleine Lebergewicht des Fetus läßt daher erwarten, daß das Organ zu dieser Zeit auch eine hämatopoetische Funktion hat. Häufen von sich entwickelnden Blutkörperchen werden in der Leber des Neugeborenen gefunden.

Die weitere Alterskurve der Lebergewichte entspricht beinahe der Alterskurve des Grundumsatzes, was der Bedeutung der Leber im Stoffwechsel entspricht.

Bei der Leber des Kindes tritt vor allem das linke Leberlappen von einer Formveränderung betroffen. Dieser wächst nicht im gleichen Maße wie der rechte Leberlappen weiter, sondern bildet sich sogar von seinem linken Rande her zurück. Bei einem Kind von 14 Monaten sind die Lagerbeziehungen zwischen Leber und Zwerchfellkuppel und zwischen Leber und Milz die gleichen wie beim Erwachsenen. Dasselbe gilt für die Form der Leber. Mit 8-10 Monaten verdoppelt sich das Lebergewicht und zwischen zwei und drei Jahren hat es sich verdreifacht. Im 9. Jahr erreicht die Leber das 6-fache und in der Reife nahezu das 10-fache des Geburtsgewichts.

Zum Schluß sei betont, daß die individuellen Schwankungen in Größe und Lage bei der Leber sehr groß sind, alle Angaben sind daher nur angenähert. Bei den angeführten Zahlen waren die von Forsgren festgestellten periodischen Tagesschwankungen, die sehr erheblich sind, den Autoren nicht bekannt.

Auf die bei chirurgischer Intervention notwendige Kenntnis der intrahepatischen Gefäßtopographie kann in diesem

Rahmen nicht näher eingegangen werden. Dazu sei auf eine ausgezeichnete Arbeit von W. Hasse hingewiesen.

Abgrenzung von Mißbildungen

Nachdem im letzten Abschnitt absichtlich eingehender auf die Anatomie eingegangen wurde, um mit Nachdruck darauf hinzuweisen, daß beim Neugeborenen die Leber noch einen großen Teil des Bauchraumes ausfüllt, soll nun gezeigt werden, daß bei einem vergrößerten Abdomen auch einmal an Mißbildungen der Leber gedacht werden muß.

Mißbildungen der Leber sind selten. Hier sollen auch nur solche Mißbildungen berücksichtigt werden, die in der Differentialdiagnose eines Lebertumors in Betracht kommen können.

Die Hypoplasie der Leber, also eine auffallende Kleinheit des ganzen Organs bei sonst normaler Beschaffenheit, ist selten. Hier kommt sie nur insoweit differentialdiagnostisch in Betracht, als bei der etwas häufigeren Hypoplasie eines Leberlappens - bevorzugt ist der linke Lappen - das Parenchym des anderen eine kompensatorische Vergrößerung zeigt. Orth beschreibt Verlängerungen und Abplattungen des linken Lappens. Bei zungenförmiger Gestalt reicht er oft bis zur Milz und kann sogar durch Pseudomembranen mit ihr verbunden sein.

Die sogenannte gelappte Leber (hepar lobatum) zeigt bei hochgradiger Gestaltveränderung eine eigenartig großbukkkelige Lappung.

Ruge berichtet über eine Spaltung des linken Lappens in einen Stamm- und einen Seitenlappen.

Harman berichtete über eine scheinbare Verdoppelung des linken Lappens durch einen dem ligamentum teres parallel laufenden Einschnitt. Einen dreigeteilten lobus Spigelii beschrieben Mouchotte und Kuss (Kretz).

Häufig sind solche Lappenbildungen, die in verschiedenartigster Form und Größe vorkommen, nur noch durch schmale

gewissermaßen unter Umständen sogar nur durch Bindegewebsstreifen mit dem Hauptorgan verbunden. Diese Fälle leiten dann zu den eigentlichen Nebenlebern (*hepar succenturiatum*) über (Böttcher, Colla, Harman u. Bishop, Kuss, Lefas, Mouchotte u. Kuss, Moser, Rolleston und andere). Kschischko beschrieb eine völlige Trennung des rechten und linken Leberlappens.

Ausgesprochene Nebenlebern können vereinzelt oder multipel vorkommen. Die aus Lebergewebe bestehenden Knötchen liegen völlig frei und sind von einer Kapsel überkleidet. Sie kommen vor allem im großen Netz und im *ligamentum suspensorium hepatis* vor (Orth, Tarozzi).

Abnorme Furchenbildung, besonders an der Unterfläche der Leber, geht öfters mit abnormer Verteilung der Lebervenen einher, wird aber seltener Schwierigkeiten in der Differentialdiagnose zu Lebertumoren machen.

Eine besondere Form der Cirrhose der Leber, die sich durch die relative Größe ihrer durchschnittlich linsen- bis erbsengroßen Parenchymknoten und dementsprechend größere Narbenseptierung auszeichnet, kommt im Rahmen der Wilson'schen Krankheit vor.

Hinzuweisen wäre an dieser Stelle im Rahmen von Form- und Lageanomalien der Leber auf den Befund der Lebersenkung (Hepatoptose) und das Vorkommen einer sogenannten Wanderleber. E. Meyer weist darauf hin, daß selbst Antelexionen beziehungsweise Anteversionen der Leber vorkommen. Nach Föderl und Tandler handelt es sich nicht um eine Verschiebung, sondern um eine Formveränderung der Leber (Föderl), also nicht um eine Lage-, sondern um eine Formanomalie (Tandler). Die Hepatoptose ist daher meist nur scheinbar, vorge- tauscht durch Umformung der Leber.

Gerade bei Vergrößerung der Leber ist es oft außerordentlich schwierig, zu entscheiden, ob es sich um eine Mißbildung handelt oder nicht. Dies gilt besonders für Lebercysten, die oft ausgesprochene Zeichen geschwulstartigen Wachstums zeigen. Sie kommen als Solitärzysten und in Form multipler Cysten vor. Die seltenen Flimmerepithelcysten sind stets

solitär und sitzen typischerweise an der Vorderfläche der Leber direkt unter dem ligamentum suspensorium hepatis und nahe dem freien unteren Leberrand. Solche Solitärzysten erreichen oft beträchtliche Ausmaße. Infolge des Sitzes nahe der Gallenblase und eines mehr oder weniger ausgesprochenen Stieles, reichen sie oft weit herab und es ist verständlich, wenn sie klinisch als ins Becken reichende Geschwülste imponieren. Auch mit Echinokokkencysten sind Verwechslungen vorgekommen (Bobrow). Sitz und Größe der Cyste bleiben nicht ohne entscheidenden Einfluß auf Größe und Gewicht der Leber. Durch Druckatrophie des einen, kommt es zur kompensatorischen Hypertrophie des anderen Lappens.

Die Cystenleber (Hepar cysticum) ist von einer wechselnden, meist großen Zahl von Cysten verschiedenster Größe durchsetzt. Meist ist das ganze Organ betroffen, viel seltener beschränkt sich die Affektion auf einen Lappen. Die Verteilung der Cysten kann auch unregelmäßig sein, so kann z.B. der linke Lappen völlig in eine Cyste umgewandelt sein, während der rechte zahlreiche Cysten enthält. In zahlreichen Fällen sind gleichzeitig Cystennieren vorhanden, seltener Cysten in Milz, Ovarium und Pancreas.

Bisher sind Mißbildungen berücksichtigt worden, die nahezu ausschließlich die Leber als Organ in der Gesamtmasse betrafen und ihre Entstehungsursache in ihr selbst vermuten lassen.

Im Folgenden sollen Beobachtungen erwähnt werden, bei denen die Leber zur Zeit der Geburt weit über die Norm hinaus in Lage und Form verändert war. Diese Befunde sind aber entstellungsgeschichtlich nicht eine Folge primär in der Leber wirkender Einflüsse, sondern es handelt sich um Folge- und Begleiterscheinungen anderweitiger schwerer Mißbildungen, in die rein sekundär die Leber mit einbezogen wurde. Daraus geht hervor, daß im allgemeinen die Differentialdiagnose gegenüber einem Lebertumor keine Schwierigkeiten machen dürfte.

In Betracht kommen in diesem Zusammenhang Leberveränderungen durch Zwerchfellhernien, Bauchspalte, besonders Nabelhernien sowie Leberbefunde bei Situs inversus und schließlich bei Doppelmißbildungen.

Die Einwirkung der Zwerchfellhernien auf die Leber ist rein sekundärer Natur. Je nach Sitz der Hernie, Weite ihrer Bruchpforte, wird die Gestalt der Leber entstellt. Meist sind es nur Vorwölbungen oder zungenförmige Lappenbildungen, wobei vor allem der linke Leberlappen betroffen ist. Da bekanntlich die Leber bei Feten und Neugeborenen rechts und links sehr groß ist, ist es denkbar, daß ein derartig großer Lappen, besonders wenn er in der Nähe eines Zwerchfelldefektes liegt, beziehungsweise den Defekt sogar überdeckt, zum Durchtritt durch den Defekt geradezu prädestiniert ist.

Beim Nabelschnurbruch beziehungsweise der Bauchspalte sind die Leberbefunde grundsätzlich gleichartig. Je nach Größe des Bruchsackes können sich nahezu alle Darmschlingen, sogar Magen, Milz und Teile der Leber in ihm befinden. Dabei tritt die Leber mit einem dünnen Stiel in den Bruchsack und füllt ihn unter starker Änderung ihrer Gestalt nahezu völlig aus.

Beim Situs inversus kann die Leber in den verschiedensten Variationen beteiligt sein. So kann sie selbst in transponierter Umgebung, normal gelagert sein, sie kann aber auch zu den transponierten Organen gehören. Dabei werden Anomalien der Größe, Form, Furchenbildungen und Mißbildungen besonders von lobus caudatus und lobus quadratus beobachtet.

Bei den Doppelmißbildungen kommen nur solche symmetrische in Betracht, bei denen der Zusammenhang der beiden Individualteile auch die Lebergegend betrifft, also Kephalthorakopagen und Thorakopagen. Die Teile, die oberhalb des Nabels liegen, stehen durch eine ventrale Verbindung miteinander in Zusammenhang. So kann die Leber einen Teil der beide Individualteile verbindenden Brücke ausmachen. Median gelegene Organe werden nicht doppelt, sondern einfach angelegt.

Zum Abschluß muß bemerkt werden, daß eine Beschränkung der Anomalie auf die Leber eine Seltenheit ist. Meist sind auch andere Mißbildungen vorhanden.

(Die Ausführungen über Anatomie wurden in gering abgeänderter Form dem Handbuch der Anatomie des Kindes, J.F. Bergmann, München 1938 entnommen, diejenigen über Mißbildungen ebenfalls wenig verändert dem Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, J. Springer, Berlin 1930)

Die primär-bösartigen Geschwülste der Leber unter besonderer Berücksichtigung des primären Lebercarcinoms

In der vorliegenden Arbeit wird bewußt das primäre Lebercarcinom in den Vordergrund der Beschreibung gestellt. Die Weltliteratur zum Thema "Primär-bösartige Lebertumoren bei Säuglingen und Kindern" ist heute so umfassend und unübersichtlich geworden, daß hier eine Beschränkung auf das primäre Lebercarcinom als die häufigste bösartige Geschwulst der Leber bei Kindern erfolgen soll. Anhand des primären Lebercarcinoms lassen sich vielfach allgemein gültige Parallelen zu allen bösartigen Tumoren der Leber ziehen.

Die Übersichtlichkeit leidet in der Weltliteratur an den fast ausschließlich kasuistischen Mitteilungen, die infolge uneinheitlicher Nomenklatur und der Auswahl, die jedes Krankengut darstellt, unvollständig sein müssen. Hier wird versucht, die gesammelten Fallbeschreibungen der Weltliteratur zu einer Gesamtübersicht des Krankheitsbildes auszuwerten.

Zum Begriff der bösartigen Geschwulst

Zunächst sei kurz der Begriff "bösartiger Tumor" erläutert. Wir verstehen darunter einen autonomen Wachstumsprozess, der den Regulationen des Organismus nicht unterliegt, sondern eigenen Gesetzen folgt (Bungeler). Normalerweise sind der Zellvermehrung durch die Regulationseinrichtungen des Organismus Grenzen gesetzt. Das natürliche Wachstum ist so reguliert, daß stets eine ganz bestimmte Organgröße erreicht und eingehalten wird. Wenn die genetischen Eigenschaften der Zelle durch Mutationen geändert werden, so fällt die Schranke des regulierten Wachstums fort und ein maligner Tumor kann die Folge sein. Viele Arten bösartiger Geschwülste des Kindesalters entstehen dadurch, daß unreife Zellen, die sich im Laufe der Embryonalentwicklung zu reifen, organspezifischen Zellen hätten differenzieren sollen, in dem unreifen Zustand verharren und sich hemmungslos vermehren (Schultze-Jena).

Geschichtliches

Vermutlich der erste kasuistische Bericht über ein Lebercarcinom im Kindesalter stammt aus der Mitte des vorigen Jahrhunderts. Noeggerath veröffentlichte 1854 einen Fall von Lebertumor, welcher ein Geburtshindernis darstellte. Größere Zusammenfassungen über echte primäre Lebertumoren finden sich bei Herxheimer (1930), Steiner (1938), Warvi (1944) - der allerdings nicht näher auf diese Gewächse im Kindesalter eingeht - und bei Karlin-Weissmann (1947). Steiner hat alle histologisch gesicherten Fälle von primären Lebertumoren im Kindesalter aus den Jahren 1854-1937 zusammengestellt. Er bringt in tabellarischer Form eine Übersicht von 77 Fällen. Dabei sind alle zweifelhaften Fälle unberücksichtigt geblieben, sei es, weil der primäre Sitz des Tumors in der Leber nicht genügend gesichert war, sei es, weil die Histologie mangelhaft war oder gar keine Obduktion stattgefunden hatte.

Beobachtungen mit anderen Tumordiagnosen wie Sarkom, Lymphosarkom, Nisch tumor usw. wurden ebenfalls ausgeschlossen. Damals fand Steiner bei der statistischen Auswertung des Materials ein Verhältnis männlich : weiblich = 2 : 1. In 53,2% dieser Fälle fiel die klinische Manifestation in die ersten beiden Lebensjahre, die durchschnittliche Lebenserwartung nach den ersten klinischen Zeichen betrug vier Monate. In 27,2% fanden sich Metastasen. Obwohl eine chirurgische Ex-cision der Tumoren mehrmals versucht worden war, war damals noch keine Dauerheilung zu verzeichnen. Galt bis dahin das Leiden als prognostisch völlig aussichtslos, so konnten im Jahre 1942 Benson und Lee über erfolgreiche chirurgische Interventionen bei zwei Kindern berichten. Bei dem einen Fall, einem sieben Monate alten Säugling, handelte es sich um ein "gestieltes Hamartom", bei dem dreizehn Monate alten Kleinkind wurde der Tumor als "solitary bile cell fibro-adenome" bezeichnet. Die beiden Kinder hatten die Operation um mehrere Monate überlebt, jedoch ist ihr weiteres Schicksal nicht bekannt. Man kann zwar damit noch nicht von einer Dauerheilung sprechen, aber die Autoren haben gezeigt, daß unter Umständen eine chirurgische Sanierung dieser kindlichen Geschwülste möglich ist (Hünerwadel).

Aus den letzten Jahren stammen ausgezeichnete Übersichten unter anderem von Andersen (1951), Salomone (1953), Kohn (1955), Edmondson (1956 und 58), Clatworthy (1960 und 61) und Jones (1960).

Häufigkeit aller bösartigen Lebertumoren

Die statistischen Angaben über die Häufigkeit von Lebertumoren weisen beträchtliche Unterschiede auf. Es erscheint daher zweckmäßig, die Prozentzahlen nach Autoren geordnet der besseren Übersicht halber tabellarisch aufzuführen.

Häufigkeit der Lebertumoren in Prozent aller bösartigen Tumoren

nach Anderson	7,5
Salomone	3,22
Karlin-Weissmann	6,38
Bruni	4,76
Bodian und White	2,5
Guilleminet	18,8 (!)

Ein Vergleich über die Häufigkeit primärer Lebertumoren mit anderen kindlichen Neoplasmen, z.B. dem embryonalen Adenosarkom der Niere (Wilmstumor) und dem Sympathicogonion bringt folgende Tabelle:

Autor	Zeitraum	Klin.beh. Kinder	Wilms- tumor	Sympathi- cogonion	Prim.Le- bertumor
Anderson	1930-50	80 000	15	30	12
Glatworthy			17	46	15
Gross			18	38	38

Eine exakte Vorstellung von der Häufigkeit bestimmter Lokalisationen ist wegen der Auswahl, die jedes Krankengut darstellt, schwer zu bekommen. Außerdem ist es oft sehr schwierig, die primäre Lokalisation auszumachen. Die Frequenz bestimmter Lokalisationen ist jedenfalls vom Alter abhängig.

Wie aus obiger Tabelle ersichtlich, waren nach den Angaben von Glatworthy die Lebertumoren nächst den Wilmstumoren und den Neuroblastomen die dritthäufigste intraabdominal gelegene Geschwulstform. Zu dem gleichen Ergebnis kommen Anderson und Gross. Leone führt die Lebertumoren ebenfalls an dritter Stelle nach Hirntumoren und Nierentumoren an, obwohl sie nicht, wie die vorner angeführten Autoren, nur die intraabdominal gelegenen Tumoren in ihrer Häufigkeit vergleicht. Die Häufigkeit kindlicher cerebellarer Tumoren wird übrigens mit der relativ zur Masse des Organs großen Zahl von Kapillaren bei besonders langsamer Durchströmung dieses Gebietes in Zusammenhang gebracht. Karlin-Weissmann schließlich muß die Lebertumoren an fünfter Stelle nach den Ovarien, dem Nervensystem, dem Mediastinum und den Hoden einordnen.

Was die Frequenz bestimmter Lokalisationen in Abhängigkeit vom Alter betrifft, so stimmen die Angaben der verschiedenen Autoren im wesentlichen überein. In den ersten beiden Lebensjahren sind es besonders die Neuroblastome und Wilmstumoren, während anschließend bis zum fünften Lebensjahr die Leukämie zur Haupttodesursache wird.

In den älteren Jahrgängen treten neben der Leukämie vor allem die Tumoren des Zentralnervensystems in den Vordergrund (Kiesewetter und Mason, Falchi und Gerlini).

Altersverteilung aller primären Lebertumoren

Eine Aufgliederung des Materials nach dem Lebensalter läßt deutlich werden, daß die ersten fünf Lebensjahre die weitest- aus höchste Tumor-Morbiditätsquote aufweisen. Die meisten Autoren finden einen absoluten Häufigkeitsgipfel in den ersten beiden Lebensjahren (Pissarelli, Clatworthy, Thomas, Boles und Newton, Hünerwadel, Fazio und Minicuci, Schmid dagegen zwischen dem dritten und fünften Jahr.



Fig.1 Altersverteilung von 199 primären Lebertumoren im Kindesalter (nach Hünerwadel)

Stellt man Beziehungen zwischen Lebensalter und den einzelnen Geschwulstgruppen her, so kommen Mischgeschwülste und Sarkome im Säuglings- und Kleinkindesalter häufiger vor, während Carcinome das Schulalter bevorzugen (Karlin-Weissmann, Herxheimer). Lacroix hingegen weist darauf hin, daß Carcinome gehäuft in den ersten beiden Lebensjahren und im späten Kindesalter, Sarkome in den Jahren dazwischen auftreten.

Geschlechtsverteilung bei primären Lebertumoren

Pettinari gibt ein Verhältnis von männlich : weiblich = 68 : 32

an, Glatzl ein solches von 3 : 2 bis 2 : 1 , ebenso Schmid. In der Zusammenfassung von Jones, die sich allerdings auf Leberzellkrebse allein bezieht, waren in 58,91% der Fälle Knaben betroffen, in 34,3% Mädchen, bei 5,8% war das Geschlecht nicht bekannt. Fazio und Minicuci finden im Gegensatz zu den meisten Autoren eine etwa gleiche Häufigkeit bei beiden Geschlechtern.

Mittlere Lebenserwartung

Die mittlere Lebenserwartung nach Auftreten der ersten Symptome beträgt nach Hünérwadel 7 Monate, nach Steiner vier Monate. Edmondson, Bigelow und Wright sowie Wilbur und Wood nehmen ebenfalls zwischen vier und sechs Monaten an.

Metastasen aller primären Lebertumoren

Metastasen finden sich nach Glatzl in einem Drittel der Fälle, hauptsächlich bei den Carcinomen. In den meisten Fällen wird als Metastasierungsweg der Lungen-Cava-Typ bevorzugt. Die primären Leberkrebse haben die Eigenschaft, besonders gerne in die Blutgefäße einzubrechen. Nicht geringer, nur makroskopisch weniger eindrucksvoll, ist ihre Neigung zum Einwachsen in die Lymphbahnen. Danach müssen wir sowohl intra- wie extrahepatische Metastasierung erwarten.

Die intrahepatischen Metastasen sind jedoch in ihrer Eigenschaft als Metastasen vielfach umstritten. Es gelingt nämlich unter den zahlreichen oft gleich großen Carcinomknoten der Leber nicht immer, einen als sicheren Primärtumor, von dem die anderen als Metastasen abzuleiten wären (unizentrische Entstehung der Leberkrebse) auszumachen. Namentlich bei den bei Kindern besonders selten vorkommenden Cirrhose-Carcinomen erscheint diese Betrachtung gezwungen und willkürlich, wir haben dann weit eher den Eindruck einer multizentrischen Carcinomentstehung.

Keine der beiden möglichen Entstehungsarten kann jedoch Ausschließlichkeit für sich beanspruchen, ganz sicher kommen beide Entstehungsmodi vor.

Die extrahepatischen Metastasen des primären Leberkrebses sind ebenfalls häufig. M.M. Steiner beobachtete 27% extrahepatische Metastasen bei 75 primären Lebercarcinomen des Kindesalters.

Die in der Literatur zuweilen angeführte Bemerkung, daß zwischen dem hepatocellulären und dem cholangiocellulären Leberkrebs hinsichtlich der Art und der Häufigkeit der Metastasierung deutliche Unterschiede bestünden, konnte Köhn weder nach seinen eigenen, noch nach der Erfahrung anderer Autoren bestätigen.

Wie oben bereits erwähnt, finden sich Metastasen am häufigsten in den Lungen, entsprechend dem Metastasenschema H.E. Walthers. Es sei jedoch auf die Schwierigkeit einer Differentialdiagnose zwischen primärem Leber- und Lungencarcinom hingewiesen, die allerdings im Kindesalter wohl kaum zu stellen ist. Auch die Möglichkeit von Doppelkarzinomen (sog. Kollisionstumor) in Leber und Lunge ist im Kindesalter nicht zu erwägen.

Relativ häufig erfolgt die Metastasierung des primären Leberkrebses in das Knochensystem, bevorzugt sind Wirbelsäule und Rippen befallen (Clatworthy, Boles und Kottmeier).

Außer in den eben genannten Organen können Metastasen auch in sämtlichen anderen auftreten. Von Köhn wurden häufiger Metastasen der serösen Häute beobachtet, namentlich des Peritoneums, ferner Metastasen der Nieren, der Nebennieren und des Pankreas. Andere Autoren erwähnen auch Hirnmetastasen (Walther, Croome).

Es kann hier nicht näher auf die allgemeinen Metastasenprobleme eingegangen werden, dazu sei auf Arbeiten von Walther und Katz hingewiesen. Eine kurze Skizzierung derselben soll jedoch erfolgen. Walther wendet sich in seinem umfangreichen Werk über Krebsmetastasen gegen die älteren "humoralen" Theorien der Metastasenentstehung. Danach soll eine Metastase

aus einem am Ort einer Hormonwirkung vorhandenen indifferenten Gewebe entstehen. Dieses indifferente Keimgewebe ist aber noch nie nachgewiesen worden und findet sich gerade an den Orten, an denen es am häufigsten zur Bildung sekundärer Geschwülste kommt, in den Lungen und in der Leber, nicht, wenn Walther setzt Metastasierung stets ein vorausgegangenes infiltratives Wachstum voraus, da eine Verschleppung von Geschwulstzellen ohne vorherigen Einbruch in Lymph- oder Blutgefäße nicht möglich ist.

Katz dagegen hält die Metastasierung nicht für einen einfachen Transplantationsvorgang wie Walther. Er betont einen Organotropismus der wandernden Krebszellen sowie eine zum Angehen der Metastase notwendige Organdisposition. Nach Walther kann die Verteilung und Häufigkeit der einzelnen Organmetastasen allein aus den Strömungsverhältnissen des Blutes und der Lymphe ausreichend erklärt werden. Er stellt für die hämatogene Metastasierung vier Typen auf, von denen hier der Lebertyp in Frage kommt: Primartumor in der Leber, Verschleppung der Krebszellen durch den venösen Blutstrom in die Lungen als Zwischenfilter, von dort aus Streuung über das arterielle System in die übrigen Organe.

Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie ist wie die aller (bösartigen) Gewächse noch in völliges Dunkel gehüllt, trotz weitgehender Klärung mancher Teilfrage. Das Wenige, was wir über Krebsentstehung wissen, betrifft die Fülle exogener Noxen; worüber wir aber so gut wie nichts wissen, das sind die körpereigenen Krebsfaktoren (K.H. Bauer). Es können jedoch einzelne allgemeine und spezielle Realisationsfaktoren angegeben werden. Das gehäufte Vorkommen im Kindesalter macht eine dysontogenetische Störung sehr wahrscheinlich. Mit einer kurzen Darstellung der Leberentwicklung wurde eingangs darauf hingewiesen, daß dieses Organ auf Grund der innigen Durchwachsung des mesenchymalen Gewebslagers mit epithelialen Formationen und "präexistenten" Gefäßen leicht

fehlernaften Gewebsmischungen oder gar Mischgeschwülsten Ursprung geben kann. Nach Salomone sind mehr als 50% der Lebertumoren kongenital und als Ergebnis einer dysontogenetischen Störung aufzufassen. Wells gibt eine Zusammenstellung über kongenitale Lebertumoren.

Aus der Erwachsenenpathologie ist bekannt, daß sich ein primäres Lebercarcinom meist auf dem Boden einer Cirrhose entwickelt. Herxheimer gibt die Häufigkeit der Cirrhose-Carcinome mit 82% an, Welb findet sogar 100%. Deshalb wurde immer wieder versucht, die primären kindlichen Neoplasmen mit einer präexistierenden Cirrhose in Zusammenhang zu bringen. Hier interessieren vor allem Publikationen, in denen über eine Tumorentstehung nach kindlicher Hepatitis berichtet wird (Kratkova; Roth und Duncan; Fajers, Falkmer, Frisell und Pehrson). In jüngerer Zeit wird die Hepatitis epidemica in zunehmendem Maße als ätiologischer Faktor bei der Entstehung von Leberzellcarcinomen im Erwachsenenalter verantwortlich gemacht. In der Arbeit von Fajers et al. wird an Hand eines eigenen Falles bei einem dreijährigen Mädchen dieses Problem für die kindlichen Lebercarcinome diskutiert. Der Bericht ist so interessant, daß näher darauf eingegangen werden soll. Es handelt sich um das zweite Kind einer klinisch gesunden Hepatitis-Virus-Trägerin. Mit drei Wochen zeigte es einen progredient zunehmenden Icterus bei leicht vergrößerter Leber, so daß an eine Gallengangs-atresie gedacht wurde. Eine Leberbiopsie mit elf Wochen ergab jedoch eine ätiologisch noch unklare Form der Hepatitis des frühen Säuglingsalters, eine Riesenzell- oder fetale Hepatitis. Nach allgemeiner Besserung des klinischen Befundes zeigte sich bei einer zweiten Biopsie mit 2 3/4 Jahren zusätzlich eine portale Fibrose beziehungsweise Cirrhose. Unter zunehmendem Icterus, allgemeiner Kachexie und präfinaler Dyspnoe kommt das Kind mit 3 7/12 Jahren ad exitum. Bei der Autopsie findet sich ein den rechten Lappen durchsetzendes Leberzellcarcinom mit ausgedehnten Metastasen in den Lungen. Ein wichtiger Hinweis aus der Anamnese besagt, daß ein etwa ein Jahr älteres Kind der

Mutter nach einem ähnlichen Krankheitsverlauf mit acht Monaten an einer intrahepatischen partiellen Gallengangs-atresie verstarb, die möglicherweise als Folge einer Riesenzellhepatitis zu erklären ist. Die Verfasser betonen in einer kritischen Stellungnahme die Möglichkeit eines atiologicalen Zusammenhangs zwischen Leberzellcarcinom und Hepatitis, allerdings auf dem Weg über eine posthepatitische Cirrhose. Über einen ähnlichen Fall berichten Walshe und Wolff.

Zwischen einer chronischen Entzündung, als deren ausgeprägteste Form man die Lebercirrhose darstellen könnte und Lebertumoren bestehen ebenfalls Beziehungen, wobei besonders den regenerativen reparativen Vorgängen eine Bedeutung beigemessen wird. Ulatworthy, Boles und Kottmeier sowie Graser und Jones berichten über das Zusammentreffen von Carcinom und Cirrhose bei Kindern. Jones findet bei einer Zusammenstellung von 128 Beobachtungen achtmal eine vorausgehende Cirrhose, auffällig sei nach ihren Angaben eine Bevorzugung des männlichen Geschlechts. Mesenchymale Tumoren, Mischgeschwülste und Teratome sind fast nie primär mit cirrhotischem Umbau der Leber verknüpft.

In diesem Zusammenhang noch interessant erscheint eine Mitteilung von Zschiesche. Der Verfasser beschreibt - zum zweiten Mal in der Literatur - den Fall eines multiloculären Lebercarcinoms bei einem achtjährigen Knaben auf dem Boden einer Cirrhose nach fetaler Erythroblastose.

In seltenen Fällen können Stoffwechselstörungen von Bedeutung sein. Mason und Andersen berichten über einen Leberkrebs bei einem elf Jahre alten Mädchen, bei dem eine Glykogenose vorlag, Wood über einen Leberkrebs bei einer "essentiellen Xanthomatose" Typ Niemann-Pick.

Den Traumen schreibt Salomone in der Entstehung kindlicher Tumoren besondere Bedeutung zu und nennt sie einen der wichtigsten Faktoren in der Genese der Geschwülste überhaupt.

Es ist eine bemerkenswerte Tatsache, daß in den afrikanischen

und asiatischen Ländern, in denen der Leberkrebs - und auch die Lebercirrhose - bei Erwachsenen weitaus häufiger auftreten als in Europa oder Amerika, das Vorkommen von primären Lebercarcinomen beim Kinde extrem selten ist (Edmondson). Dies steht allerdings im Gegensatz zu einer Mitteilung von Benson (zit. nach Haverwood). Beim Erwachsenen scheinen geographische Frequenzunterschiede vorzuliegen, möglicherweise sind sie auch rassisch bedingt. Ob die gleichen Zusammenhänge auch für das Kind gelten, ist sehr fraglich. Dem Parasitenbefall kommt für die Ätiologie der Cirrhose und damit auch des Leberkrebses des Erwachsenen besondere Bedeutung zu (Fischer). So wurden Leberkrebsse nach Infektion der Leber durch Katzenleberegel, Echinokokkus, Distomum hepaticum, Bilharziose, Schistosomiasis, Ancylostoma, Ascariden und Taenien gesehen. Dabei wird aber betont, daß meist gleichzeitig eine erhebliche Mangelernährung besteht, und zwar in qualitativer und quantitativer Hinsicht. Den Ergebnissen von Tierversuchen entsprechend, konnte Kalk an Heimkehrern aus russischer Kriegsgefangenschaft, die viele Jahre unter Mangelernährung gelitten hatten, Übergänge von Fettleber zur Lebercirrhose feststellen. Neben dem Mangel an Eiweiß und Vitamin B ist es vor allem der Mangel an Cholin und Methionin, der die Entstehung der Lebercirrhose begünstigt. Berman und Roulet haben eingehend darauf hingewiesen, daß die enorme Häufigkeit der Lebercirrhose und des Leberkrebses unter den Eingeborenen Afrikas und Asiens in erster Linie auf die schlechten Nahrungsverhältnisse zurückzuführen ist. "Mit der Mangeldiät der Bantuneger Afrikas, nämlich der Ernährung mit Hirsebrei und saurer Milch, war es möglich, bei Ratten Lebercirrhose und Leberkrebs zu erzeugen" (Bär zit. nach Köhn).

Es wurde versucht, zu zeigen, daß den gleichen Faktoren, die heute in der Erforschung der Ätiologie der Lebercirrhosen einen besonders hervorragenden Platz einnehmen (Hepatitis epidemica, parasitäre Erkrankungen, Mangelnahrungs-Hepatosen), zumeist beim Erwachsenen dieselbe große Bedeutung in der Frage nach der Ätiologie des Leberkrebses zukommt.

Es wird, nicht zuletzt durch die zahlreichen Tierexperimente, immer deutlicher, daß der Leberkrebs f l i e ß e n d aus der Lebercirrhose, ohne Hinzutreten eines neuen, nicht bereits an der Entwicklung der Cirrhose beteiligten, kancerogenen Stoffes entstehen kann. Sicher gelten die gleichen Zusammenhänge zumindest für diejenigen kindlichen Lebercarcinome, die mit einer Cirrhose vergesellschaftet sind. Das große Überwiegen der Carcinome ohne Cirrhose läßt daran denken, daß vermutlich auch beim Kinde bei intensiver Einwirkung der kancerogenen Noxe oder bei Darniederliegen der Abwehrbereitschaft des Organismus, der Leberkrebs ohne vorherige chronisch-entzündliche oder degenerative Veränderungen der Leber auftreten kann.

Schließlich muß die Möglichkeit der Entstehung des Leberkrebses aus embryonalen, kongenitalen Anlagen erwähnt werden. Dass die Entstehung aus kongenitalen Geschwulstkeimen im Kindesalter sicher eine Rolle spielt, zeigen schon die zahlreichen Mischgeschwülste mit Karzinomkomponenten dieses Organs.

Makroskopie des primären Lebercarcinoms

Man unterscheidet makroskopisch wie beim Erwachsenen zwei Formen, das knotige und das massiv-diffuse Wachstum (Bigelow und Wright). Köhn sieht keinen grundsätzlichen Unterschied zwischen einem "massiven" und einem "diffusen" Leberkrebs, sondern betrachtet beide als verschiedene Intensitätsstufen ein- und derselben Form. Herxheimer betont, daß eine Einteilung des Leberkrebses nach makroskopischen Gesichtspunkten wenig Wert hat und Köhn setzt hinzu, daß man selten makroskopisch reine Formen beobachtet, sondern meistens Übergänge oder beide Typen nebeneinander, so daß oft nur das Überwiegen einer Form eine makroskopische Klassifizierung erlaubt. Aus dem makroskopischen Verhalten darf nicht auf das Vorliegen eines bestimmten histologischen Bildes geschlossen werden.

Die grobknotige Wuchsform ist mit Abstand die häufigste.

Die Knoten können solitär oder multipel vorkommen. Bei diesem multizentrischen Typ des Tumorwachstums glauben die meisten Autoren mehr an eine intrahepatische Ausbreitung von einem einzigen Herd aus als an multiple Ursprungsorte (Bigelow und Wright). Die einzelnen Knoten, die in ihrer Größe außerordentlich schwanken, sitzen meist direkt unter der Glisson'schen Kapsel und zeigen im Gegensatz zu den metastatischen Carcinomen im allgemeinen keinen "Krebsnabel". Sie können weitgehend zusammenfließen und einen massiven Leberkrebs vortauschen. Schließlich können sie auch der Leber gestielt aufsitzen.

Der rechte Leberlappen wird - besonders wenn es sich um Einzelknoten handelt - bedeutend häufiger befallen als der linke (Andersen, Bigelow und Wright, Clatworthy, Edmondson, Herxheimer und andere). Dies wird auf das bedeutend größere Volumen des rechten Leberlappens zurückgeführt (Andersen, Clatworthy, Köhn), aber auch die Möglichkeit sich besonders auf den rechten Leberlappen auswirkender Rückbildungsvorgänge wird diskutiert.

Die Farbe der Carcinomknoten wechselt von weißlichgrau, gelblichgrau bis gelblichgrünlichgrau je nach Intensität des Icterus, und von ockergelblich bis fleckig gelblichrot und dunkelrot je nach Stärke und Art der Nekrosen. Der primäre Leberkrebs neigt sehr stark zu nekrotischem Zerfall. Dabei können kleinste, nur mikroskopisch nachweisbare, überwiegend aber große, blutige, sogar Pseudocysten bildende Einschmelzungen entstehen. Köhn kann die in der Literatur mehrfach geäußerte Feststellung, daß die hepatocellulären Leberkreise stärker der Nekrose anheimfallen als die im ganzen durch ihr fibröses Stroma derberen cholangiolären Carcinome nicht bestätigen. Er bringt die auffallend starke Neigung der Leberkreise zur Nekrose nicht mit irgendwelchen Eigenschaften des Stromas in Verbindung, sondern mit dem oft außerordentlich schnellen Wachstum, wobei die Gefäße einerseits nicht schritthalten können, andererseits von dem Carcinom eingemauert werden. Dies steht im Einklang mit dem klinisch oft

außerordentlich kurzen Verlauf. Daß die Nekrosen häufig blutig durchtränkt sind, erklärt sich durch den Gefäßreichtum des Stromas und durch die Neigung des Lebercarcinoms, in die Blutgefäße einzubrechen. Auf die Tendenz, in die Blutgefäße, besonders in die Äste der Pfortader, seltener in die Arteria oder Vena hepatica einzuwachsen, wurde in dem Abschnitt über Metastasen schon eingegangen. Oft finden sich schon makroskopisch sichtbare Geschwulstthromben in den Pfortaderverzweigungen, in einigen Fällen ist der Hauptstamm der Pfortader bis in die Vena lienalis hinein verlegt. Zuletzt sei das Vorkommen von primärem Leberkrebs in sogenannten Nebenlebern sowie in gestielten Leberzelladenomen erwähnt (Hanser), welche makroskopisch als gutartig imponieren.

Histologie des primären Lebercarcinoms

Das primäre Lebercarcinom wird heute noch allgemein, besonders in der anglo-amerikanischen Literatur (Andersen, Bigelow und Wright, Clatworthy, Edmondson und andere) in die beiden Hauptgruppen der hepatocellulären und cholangiocellulären Krebse eingeteilt.

Die hepatocellulären Krebse fallen durch ihr leberähnliches Aussehen auf, sie zeigen nesterartiges Wachstum mit großen, plasmareichen und daher hellen, trabeculär angeordneten Geschwulstzellen und feinem reticulären sowie kapillarreichen Stroma. Die Zellen sind anaplastischer, kleiner und meist viel dichter aneinander gelagert als bei den Carcinomen im Erwachsenenalter, weshalb diese Tumoren vielfach als embryonale Carcinome oder Hepatome bezeichnet werden (World Health Organisation, Andersen, Bigelow und Wright, Clatworthy, Edmondson, McDugal und Gatzimos, Packard, Roth, Stein, Steiner, Tomsykoski und Stevens, Wood, Warvi, Jones u.a.). Die Ähnlichkeit mit dem gutartigen Leberzelladenom oder Hepatom ist unverkennbar und daher die Bezeichnung malignes Adenom oder malignes Hepatom nicht schlecht. Nach übereinstimmenden Aussagen vieler Pathologen läßt sich der Tumorcharakter aus der histopathologischen Untersuchung in den meisten

Fällen nicht definieren. Trotz des in vielen Fällen ruhigen Zellbildes, das dann ein reifes epitheliales Gewächs vor- täuscht, verhalten sich diese Tumoren klinisch wie Carcinome. Bei einer von Clatworthy nach histogenetischen Gesichtspunkten erfolgten Zusammenstellung in drei große Tumorgruppen (Tumoren mit entodermalem Ursprung, mesodermalem Ursprung und Mischtumoren und Teratomen) wird der Malignität der einzelnen Formen mit Absicht keine Rechnung getragen, weil nach seiner Auffassung alle diese Tumoren als potentiell maligne zu betrachten sind.

Die cholangiocellulären Krebse werden als tubuläre, gelegentlich verschleimende Zylinderzellcarcinome mit derbfibrös-kollagenem Stroma beschrieben und unterscheiden sich nicht von den Carcinomen des extrahepatischen Gallensystems.

In allen Darstellungen wird übereinstimmend der hepatocelluläre Leberkrebs als der weitaus häufigere bezeichnet. Zahlreiche Befunde lassen sich jedoch nach dem histologischen Bild in keine der beiden klassischen Gruppen einordnen. Deshalb unterscheiden Edmondson und Steiner neben diesen beiden Typen noch "mixed-", "combined-", "intermediate-", "duplex-types", "hepatobiliary Carcinoma" und "Cholangiohepatoma". Dies weist darauf hin, daß die Einteilung in hepato- und cholangiocelluläre Carcinome sowohl histogenetisch - wie ursprünglich gedacht - als auch morphologisch-histologisch keinesfalls befriedigt.

Das völlig ausgereifte Lebercarcinom, dessen Zellen alle Eigenschaften der Leberzellen besitzen (sie enthalten Fett, Glykogen, oft auch Galle und Eisenpigment, wobei Fett- und Gallegehalt stark variieren) und das als klassischer Vertreter des hepatocellulären Carcinoms bezeichnet werden muß, ist keineswegs häufig.

Als Variationen finden wir drüsenähnliche Formationen mit Pseudotubuli und Rosettenbildungen, die irrtümlicherweise zunächst den cholangiocellulären Carcinomen zugeordnet wurden. Köhn sieht in diesen Tubulibildungen nur den

Ausdruck einer ungewöhnlich starken Variationstendenz der undifferenzierten Leberzelle.

Die weniger ausdifferenzierten, nicht mehr leberzellähnlichen Formen, die nach Köhn völlig zu Unrecht "hepatocellulär" genannt werden, machen bei den kindlichen Leberkrebsen einen hohen Prozentsatz aus. Wir sehen ein Nebeneinander von sehr ungleich großen Zellen, die, obwohl noch protoplasmareich, nicht mehr Leberzellen gleichen. Nur ein feines kapillarreiches, retikuläres Stroma erinnert noch an Lebergewebe. Schon bei schwacher Vergrößerung fallen unter dem Mikroskop zahlreiche große Zellen sowie vereinzelte Riesenzellen auf.

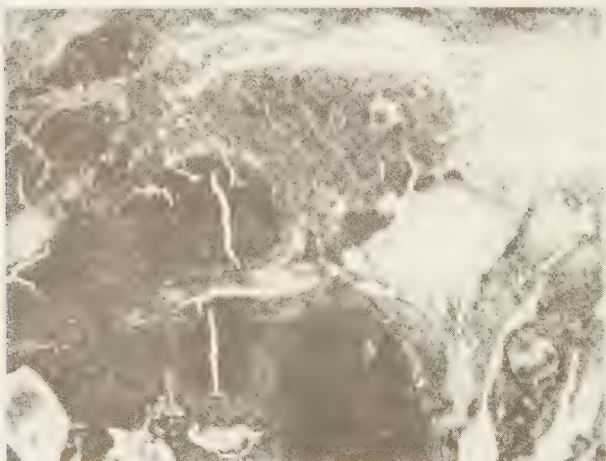


Abb. 1 Ph. m. Ch. 1303/53 Völlige Durchsetzung durch Geschwulstgewebe, dessen Struktur so indifferent ist, daß eine sichere Aussage über den Ursprungsort nicht möglich ist. Es sind nur sehr spärliche, fibrös indurierte Leberzellinseln erkennbar. (H.E., Vergrößerung 50 fach) 4j. ♀

Geht die Entdifferenzierung noch weiter, so findet man eigentlich schon völlig undifferenzierte, groß- bis groteskzellige Leberkrebs, die jede Ähnlichkeit mit Lebergewebe verloren haben und bereits häufiger Anlaß zu Verwechslungen

mit unreifen, verwilderten Sarkomen gaben (s. Abb. 1). Man sieht zahlreiche pathologische Mitosen, eine ungeheure Kern- und Zellpolymorphie von kleinen, fast nacktkernigen bis zu protoplasmareichen, riesigen "Gebilden", große hyperplastische Endothelzellen sowie einen gänzlich regellosen, jeder Struktur entbehrenden Bau (Bigelow u. Wright, Edmondson).

Außer den undifferenzierten großzelligen kommen auch undifferenzierte kleinzellige Leberkrebsse vor. Sie werden sehr leicht mit einem Lebersarkom verwechselt. Gelegentlich sind die Krebszellen rosettenartig um maximal erweiterte Kapillaren angeordnet.

Durch einen erhöhten Gehalt an Fetten und Lipoiden sowie durch eine gewisse vakuolige Degeneration können die Krebszellen auch sehr hell aussehen. Zuweilen sind sie eigentümlich wabig, fast hypernephroid. Herxheimer berichtet, daß solche Leberkrebsse in der Literatur bereits des öfteren mit echten hypernephroiden Geschwülsten verwechselt wurden. Sicher sind die Tumoren, die in der Literatur als primäre Hypernephrome der Leber gedeutet wurden, in der Mehrzahl primäre Lebercarcinome von hypernephroidem Bau gewesen.



Abb. 2 D.E. 2413/54

Text s. Abb. 3

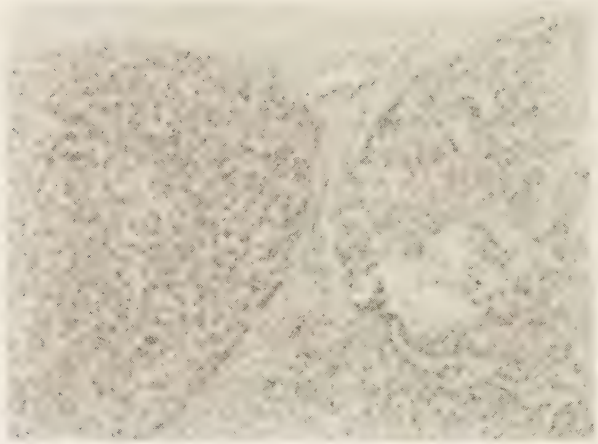


Abb.3 D.E. 2413/54 11j.,♀ 120fache Vergr.der Abb.2 (50fach)
Abb.2 läßt ebenso wie Abb.3 kein Lebergewebe mehr erkennen.
Man sieht auf Abb.2 kleinere und größere Geschwulstknoten,
deren hypernephroider Bau mit größeren wabigen Krebszellen
und reticulärem Stroma auf Abb.3 deutlich erkennbar ist.
Primärer "hypernephroider" Leberkrebs (H.E.)

Die bisher besprochenen Variationen des primären Leberkrebses zeigen als Gemeinsames einzig und allein ein zartes reticuläres und kapillarreiches Stroma, weshalb sie in der Literatur unter dem Namen "hepatocellulärer" Leberkrebs zusammengefaßt werden, obwohl sie histologisch sehr verschieden aussehen und nur selten Ähnlichkeit mit Leberzellen aufweisen.

Die zweite große Gruppe stellt die "cholangiocellulären" Lebercarcinome dar, Adenocarcinome mit derb-fibrös-kollagenem Stroma. Zwar haben "drüsige" Bildungen rein äußerlich mehr Ähnlichkeit mit Gallengängen als mit Leberzellen, aber auch hepatocelluläre Leberkrebsse können, wie beschrieben, drüsige Formationen bilden. Köhn glaubt, daß man nicht berechtigt sei, allein hieraus einen grundsätzlichen Unterschied

dieser Krebsart zu den vorher besprochenen Lebercarcinomen abzuleiten. Auch das fibrös-kollagene Stroma dieser Krebsform gebe hierzu kein Recht, da es auch bei anderen Organkrebsen, die sowohl in cirrhöser wie medullärer Form auftreten (Magen, Mamma), nicht üblich sei, aus dem verschiedenen Stromaverhalten grundsätzliche, in der Namensgebung zum Ausdruck kommende Trennungen der einzelnen "Spielarten" durchzuführen. Diese Aussage wird gestützt durch das Vorkommen von drüsigem Leberkrebs mit fibrös-kollagenem Stroma, der in seiner Lungenmetastase das Bild des reinen hepatocellulären Carcinoms mit feinem reticulären Stroma bietet. Daneben ist zu sagen, daß der sogenannte cholangiocelluläre Leberkrebs fast stets als Mischtyp auftritt, als sogenanntes Hepatocholangiom mit drüsigen und hepatocellulären Abschnitten und daß der sogenannte cholangiocelluläre Krebs sich aus dem hepatocellulären entwickeln kann, jedoch nicht umgekehrt, weil dem fibrösen Bindegewebe kaum noch entwicklungsfähige Potenzen innewohnen.

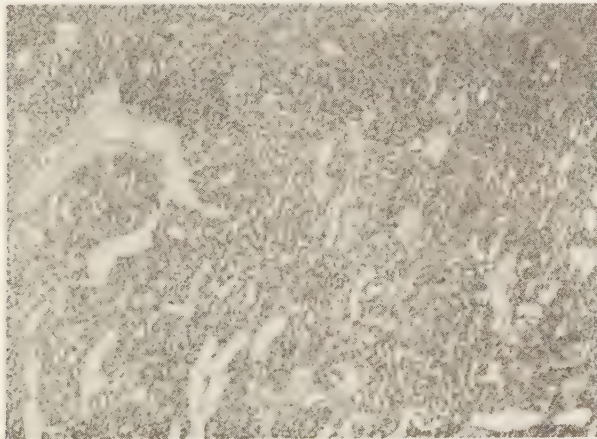


Abb.4 St.B. 1733/57 5 Mon. ♂ Wucherung gallengangsähnlicher Gebilde, dazwischen reichlich Kapillaren, aber wenig Stroma. Lebercarcinom vom Gallengangstyp (H.E., Vergr. 50fach)

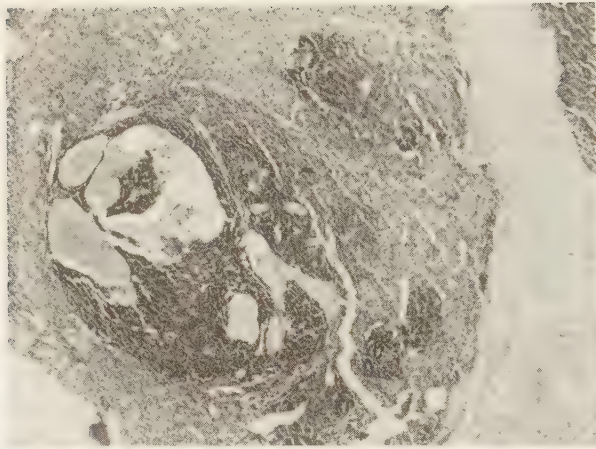


Abb.5 R.J. K 1157/61 1 1/2j. ♂ Der Tumor zeigt recht unterschiedliche Strukturen. In einzelnen Bezirken erinnert die trabeculäre Struktur der Zellen an Lebergewebe, in anderen an Gallengangsgewebe. Dazwischen erkennt man fast hämangiomähnlich erweiterte Gefäße. In einzelnen Bezirken zeigen die Zellen ein infiltratives Wachstum in die Umgebung. Bei stärkerer Vergrößerung erkennt man zum Teil sehr gleichmäßige Zellformen, aber auch Bezirke mit deutlicher Polymorphie und vermehrt Mitosen. Embryonale Mischgeschwulst der Leber (H.E., Vergr. 50fach)

Bei der Beschreibung der Histologie kam es darauf an, die große Variabilität, die außerordentliche Buntheit des histologischen Verhaltens aufzuzeigen, die für den Leberkrebs, insbesondere im Kindesalter, typisch ist. Aus diesem Grunde haben ältere Autoren (s. Herxheimer) eine morphologisch-histologische Einteilung des Leberkrebses abgelehnt. Die Namensgebung "hepatocellulär" und "cholangiocellulär" war ursprünglich als histogenetisches Einteilungsprinzip gewählt worden. Auf Grund der großen histologischen Differenzen vermutete man eine unterschiedliche Entstehungsweise. Eine histogenetische Einteilung hat aber zur Voraussetzung, daß die Histogenese der Geschwulst aus dem histologischen

Bild zu ersehen ist, was für die bösartigen Geschwülste nur sehr bedingt, wenn überhaupt, zutrifft. Wir sehen heute im Krebs nicht eine Entdifferenzierung fertig ausgereifter Epithelzellen (Anaplasie im Sinne D.v. Hansemanns), sondern wir sehen im Carcinom eine Fehldifferenzierung beziehungsweise ein "Fehlregenerat" (Fischer-Wasels, Büchner) undifferenzierter Zellen hoher prospektiver Potenz, die jede nur mögliche Epithelart nachahmen können, ohne daß das vorliegende histologische Bild, seiner Ähnlichkeit mit gewissen ausgereiften Epithelformationen wegen, einen Schluß auf die Histogenese dieses Krebses zuließe.

Zahlreiche Autoren haben die große Bedeutung des Krebsstromas zur Beurteilung der Abstammung und Zugehörigkeit der Lebercarcinome betont. Danach zeige, wie schon mehrfach erwähnt, der hepatocelluläre Krebs ein sehr zartes, reticuläres und kapillarreiches Stroma, während der cholangiocelluläre Krebs ein stark entwickeltes, derbes, kollagen-fibröses Stroma aufweise. Diese Unterschiede bilden auch heute noch, da die Einteilung rein morphologisch verstanden sein will, die einzige Grundlage der Klassifizierung. Es wurde aber bei einer kurzen Beschreibung der verschiedensten histologischen Erscheinungsformen gezeigt, wie wenig zuverlässig auch dieses Unterscheidungsmerkmal ist. Es entfällt auch die zweite Voraussetzung für eine histogenetische Einteilung, nämlich das Vornandensein zweier entwicklungsgeschichtlich verschiedener Gewebe, die den Mutterboden für zwei histogenetisch zu trennende Leberkrebsarten abgeben könnten. Die Leber ist anatomisch wie funktionell als ein einheitliches Organ zu betrachten, das die ihm zur Verfügung stehenden undifferenzierten Zellen, je nach Bedarf, unter dem Einfluß des Mesenchyms, entweder zu Leberzellen oder zu Gallengangsepithelien ausdifferenzieren kann. Die meisten Forscher sind heute der Ansicht, daß Leberzellen und kleine intrahepatische Gallengangszellen die gleiche embryonale Matrix haben, und daß im weiteren Leben Neubildungen stets von undifferenziertem Zellmaterial ausgehen. Dies hat Peiper schon im Jahre 1912 besonders für die kindlichen Leber-

krebse betont.

Da sich in der Leber zwei histogenetisch verschiedene Gewebe nicht finden, ist man zu einer histogenetischen Einteilung des Leberkrebses nicht berechtigt und auch nicht berechtigt zu einer nur histogenetisch zu verstehenden Namensgebung, die statt Klarheit zu schaffen, nur Verwirrung angerichtet hat. Köhn ist der Meinung, die Einteilung der primären Leberkrebses in hepatocelluläre und cholangiocelluläre Carcinome endgültig fallen zu lassen. Nach seiner Ansicht gibt es nur ein Lebercarcinom, das sich von pluripotenten undifferenzierten Leber"mutter"-zellen herleitet und nach den verschiedensten Richtungen hin ausdifferenzieren kann.

Wenn aus didaktischen Gründen eine Einteilung vorgenommen werden soll, so schlägt Köhn eine Unterscheidung dreier Gruppen vor:

1. Ausgereifte, leberzellähnliche (hepatocelluläre oder hepatomartige) Leberkrebses.
2. Unreife, undifferenzierte ("anaplastische") Leberkrebses, die im feineren Aufbau kleinzellig, hypernephroid oder großzellig-grotesk aussehen können.
3. Leberkrebses (meist tubuläre Zylinderepithelcarcinome) mit fibrösem Stroma.

Mischformen kommen, wie bei allen anderen Organkrebsen vor, bilden aber keine getrennte Gruppe. Köhn vermied bewußt den Ausdruck "cholangiocellulär", da seiner Auffassung nach, histologisch und histogenetisch betrachtet, als "cholangiocellulär" nur Krebses der großen intra- und extrahepatischen Gallengänge bezeichnet werden sollten.

Die klinische Symptomatologie

Die überwiegende Mehrzahl der Lebertumoren zeigt die ersten Symptome bereits während der beiden ersten Lebensjahre. Dabei scheint die Lokalisation des Tumors und die dadurch bedingten mechanischen Effekte - weniger die Art des Tumors -

dafür verantwortlich zu sein, daß die klinischen Zeichen so mannigfaltig sind.

Das erste Zeichen ist gewöhnlich bei dem zunächst normal gediehenen Kind ein vergrößertes Abdomen. Dies entspricht nach Fèvre der "ersten Phase der Toleranz", die allein durch die Hepatomegalie gekennzeichnet ist und viele Monate dauern kann. Meist im rechten Oberbauch gelegen, kann man einen Tumor palpieren, dessen Konsistenz manchmal einen gewissen Hinweis auf die Art der Geschwulst gibt. Abwechselnd knorpelharte und weiche Partien lassen an einen Misch tumor denken, eine weiche höckrige Oberfläche deutet auf ein primäres Lebercarcinom hin, eine glatte und kugelige Oberfläche mit guter Abgrenzbarkeit gegen die palpatorisch normale Leber läßt eine Cyste vermuten. Die zweite Phase, nach Fèvre "Phase der explosiven Malignität", ist durch rasche Größenzunahme des Tumors neben akuter Verschlechterung des Allgemeinzustandes gekennzeichnet. Jetzt beherrschen die bekannten Tumorsymptome wie Anämie, Anorexie, Gewichtsstillstand oder -abnahme, Fieber und Bauchschmerzen das klinische Bild. Erbrechen und Diarrhoe, hämorrhagische Diathese mit Hämatemesis sowie Anzeichen eines Ileus werden seltener beobachtet. Veränderungen des Blutbildes sind uncharakteristisch. Neben Beobachtungen mit hoher Leukocytose finden sich zahlreiche Mitteilungen über normale Werte. Ebenso uncharakteristisch fallen die Leberfunktionsproben aus. Sie werden erst in den terminalen Stadien pathologisch, wenn der intrahepatische Prozeß weit fortgeschritten ist oder bei jenen seltenen Formen, die mit einer Cirrhose einhergehen. Zu ausgesprochenen Spätsymptomen zählen Icterus, Ascites und Ausbildung eines Caput Medusae. Sie werden durch die mechanische Obstruktion der Gallengänge und Blutgefäße verursacht.

Ein bisher zum zweiten Mal in der Literatur beschriebenes Symptom ist die sexuelle Frühreife durch ein primäres Lebercarcinom. W. Kosenow u. Mitarb. (M Schr. Kinderh. 115, 37-46, 1967) beschreiben den Fall eines zweieinhalb jährigen Knaben, der bereits im Alter von drei Jahren im Stimmwechsel war. Es

bestanden Zeichen einer Pubertas praecox mit Vergrößerung des Bauchumfanges und des Penis. Im Harn waren die 17-Ketosteroide und die Gonadotropine erhöht. Auffallend ist eine stark vergrößerte Leber, in der ein bereits inoperables, primäres malignes Hepatoblastom diagnostiziert wird. Trotz zeitweiliger Größenabnahme des Tumors nimmt die Pubertas praecox bis zum Tod des Kindes mit knapp vier Jahren weiter ständig zu. Der Junge hatte schließlich eine Überlänge von zwanzig Zentimetern und ein Knochenkern-Alter von 9-10 Jahren. Bei der Obduktion wurde das primäre Lebercarcinom bestätigt. Die histologische Untersuchung der leicht vergrößerten Hoden ergab eine Hyperplasie der Leydig'schen Zwischenzellen, jedoch keinen Anhalt für eine Spermiogenese. Die Nebennieren waren unauffällig, eine Kopfsektion (Hypophyse!) konnte nicht durchgeführt werden. Die Entwicklungsbeschleunigung ist auf den Gonadotropin-bildenden Lebertumor zurückzuführen. Es wird hierfür die Bezeichnung "hepatogenitales Syndrom" vorgeschlagen.

Zu den Komplikationen, die meist auch zur Todesursache werden, zählt in erster Linie die Ruptur, die spontan oder nach geringfügigem Trauma erfolgen kann. Solche Rupturen mit profuser Blutung in die Bauchhöhle werden am häufigsten bei Hamangiomen und Hamangioendotheliomen beobachtet, kommen jedoch auch beim primären Lebercarcinom vor, sowohl in der postnatalen Periode als auch später. Oft ist diese Komplikation das erste klinische Zeichen.

In der Häufigkeit an zweiter Stelle steht die Komplikation durch Metastasen. Sie finden sich vor allem in Lungen, langen Röhrenknochen, Gehirn und intraabdominal. Durch die intraabdominellen Metastasen kann es in seltenen Fällen, wie oben erwähnt, zu einem mechanischen Ileus kommen.

Am Ende dieses Abschnitts sei darauf hingewiesen, daß Benson und Reiners in einer Arbeit, die von der oft schwierigen Lage des Praktikers ausgeht, über 26 Abdominaltumoren berichten, die völlig symptomlos verliefen und nur zufällig bei einer Routineuntersuchung entdeckt worden waren. Darunter waren zwei Lebertumoren.

Diagnose - Differentialdiagnose

Eine frühzeitige Diagnose chirurgischer Erkrankungen der Leber ist die unentbehrliche Voraussetzung für die Resektion. Dies gilt für alle Krankheitsformen, aber vor allem für die malignen Neoplasien, welche fast immer in einem inoperablen Zustand zum Chirurgen kommen (Pettinari). Zunächst werden das aufmerksame Studium des Kranken und die Befunde der klassischen Untersuchungsmethoden auf Grund der oben beschriebenen klinischen Symptome den Arzt zu einer Verdachtsdiagnose führen. Nach Pettinari besitzen wir heute jedoch entscheidend wichtige Hilfsmittel, die seiner Ansicht nach systematisch angewandt werden müssen. Sie finden deshalb noch wenig Verwendung, da sie nicht so bekannt sind, wie sie es verdienen. Der Kranke soll also nach gewissenhafter klinischer Beobachtung einer richtig gewählten Reihe von Untersuchungen unterzogen werden.

Bei der röntgenologischen Untersuchung soll zunächst eine Abdomenübersichtsaufnahme, das heißt eine Aufnahme ohne Kontrastmittel angefertigt werden. Sie dient der Orientierung und gibt einen Anhalt über Form und Ausmaß des rechten Lappens und zum Teil auch des linken Lappens. Manchmal können Bilder entstehen, die wesentlich mehr aussagen. Rundliche Schatten mit genauer Umgrenzung weisen auf Echinokokken hin, multiple kleine Knoten sind sehr verdächtig auf eine Tuberkulose; spongiöse Konvolute mit Verkalkungen können Kavernome, große Knoten Hämolympangiome sein. Einzelne oder mehrere opake Bilder, die zum Teil verkalkt sind, müssen an spezifische Abszesse, Echinokokkuscysten und vor allem an nekrotisierende Tumoren denken lassen. Kattan et al. beschreiben einen Fall mit multiplen kleinen Kalkherden im rechten Hypochondrium. Sie betonen die Seltenheit des Röntgenbefundes, aber dessen Spezifität für kindliche Lebertumoren. Schließlich kann die Übersichtsaufnahme abnorme Lappenbildungen, wie einen Riedelschen

Lappen oder eine Hypertrophie der konvexen Seite aufdecken. Auf die Umgebung des Diaphragmas, sein Aussehen und seine Beweglichkeit soll besonders geachtet werden.

Der zweite Schritt der Untersuchung soll nach Pettinari die röntgenologische Darstellung der Gallenwege sein. Gegebenenfalls kann man außer den innerlich bedingten Veränderungen äußerlich bedingte Mißbildungen, Abdrücke, Verlagerungen von Organen usw. feststellen.

Eine Kontrastdarstellung des Magen-Darm-Traktes wird von den meisten Autoren als überflüssig bezeichnet. Gelegentlich können aber der Magen, das Duodenum, die Flexura dextra des Colon oder das Transversum charakteristische Bilder zeigen, welche sehr typisch für das Vorhandensein einer Lebervergrößerung sind. Tumoren des rechten Leberlappens verdrängen in der Regel einen Teil des Ascendens oder Transversum, wesentlich seltener Magen und Duodenum. Eine Vergrößerung des linken Leberlappens führt meist nur zu einer Verlagerung des Magens. Bereits 1902 hat Hofmann auf die Beobachtung hingewiesen, daß Lebertumoren das Colon gewöhnlich nach caudal und links verdrängen, während Nierentumoren zu einer Verdrängung nach vorne führen.

Nach einer Cholangiographie läßt Pettinari gewöhnlich sofort das artefizielle Retropneumoperitoneum (Synonyma: Extraperitoneales Pneumoabdomen, retroperitoneales Pneumoabdomen) folgen. Es wird hierbei eine retroperitoneale Luftfüllung vorgenommen, deren Vorteil vor dem Pneumoperitoneum darin besteht, daß die Komplikationsgefahr völlig beseitigt und die Technik sehr einfach ist. Eine Vorbereitung des Patienten geschieht in der Regel nicht. Die Insufflation geschieht entweder in rechter Seitenlage mit an den Bauch herangezogenen Beinen oder in Knie-Ellenbogenlage. Der Einstich erfolgt mit einer gewöhnlichen Nadel etwa 1 cm vor dem unteren Steißbeinende auf der Verbindungslinie zwischen Anus und Steißbein über dem Ligamentum ano-coccygeum. Je nachdem werden 1000 - 1700 ccm Luft oder besser Sauerstoff eingeblasen. Im Verlauf des Einblasens wird der Patient einmal in rechte und einmal

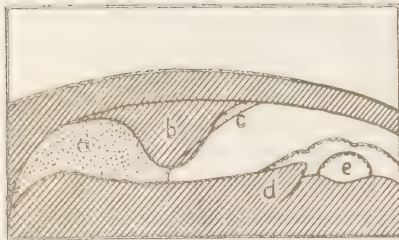
in linke Seitenlage gedreht. Die Röntgenaufnahmen können in horizontaler, frontaler und transversaler Strahlengerichtung vorgenommen werden.

Das Retropneumoperitoneum sei nach Pettinari eines der grundlegendsten Untersuchungsmittel, weil damit ein großer Teil des rechten Leberlappens dargestellt und die Veränderungen des Volumens sowie die Umrisse des Organs studiert werden können. Mit besonderer Sorgfalt soll man nach Unregelmäßigkeiten der Ränder oder der Oberfläche suchen, nach Adhasionen, dem Grad der Distanzierung des Diaphragmas usw. Die kongenitalen Anomalien, benignen Tumoren und festen Dysplasien, Echinokokkuscysten, solitären Cysten und die polycystische Leber ergeben recht charakteristische Bilder. Das großknotige primäre Carcinom zeigt eine kompakte und diffuse Hepatomegalie mit eindrucksvollen Deformierungen der Leberumrisse und großen unregelmäßigen Anschwellungen.

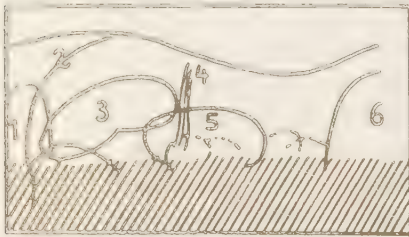
Das Retropneumoperitoneum gibt weiterhin einen Anhalt über die Verlagerung der inneren Organe, insbesondere der Niere, über die Größe und das Aussehen der Milz; grundlegende Elemente für die Differentialdiagnose einer Hepatomegalie verschiedenen Ursprungs. Es können Schwellungen sichtbar gemacht werden, die klinischen Untersuchungen nur schwer zugänglich sind, zum Beispiel bei retrahierter Leber oder posterioem Sitz des Prozesses. Bei zweifelhaften Fällen läßt sich mit Sicherheit sagen, ob die Veränderung innerhalb der Leber gelegen ist und es lassen sich Ausmaß und Form bestimmen.

Das Pneumoperitoneum, also die Luftfüllung der Bauchhöhle, ist nach Ansicht Pettinaris höchstens von ergänzendem Interesse. Es hat dann seine Berechtigung, wenn besonders die vordere Oberfläche der Leber untersucht werden soll, die Zusammenhänge mit dem Diaphragma und dessen Eigenschaften; außerdem dann, wenn das Retropneumoperitoneum wegen Obliterationen des hinteren Raumes nicht durchführbar ist.

Die auf den folgenden Seiten gezeigten Röntgenbilder wurden dem Lehrbuch der Röntgendiagnostik, Bd. 4, Innere Organe von Schinz, Baensch, Friedl und Uehlinger entnommen.

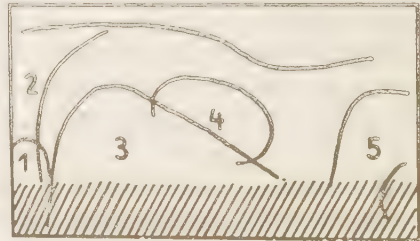


a



b

Abb. 4397 a. Pneumoperitoneum, Rückenlage des Patienten. Seitenbild. a = Lig. falciforme hepatis, b = medianes Fettläppchen, c = untere Grenze des Lig. falciforme, d = unterer Leber Rand, e = Dickdarmschlingen. (Frei nach Götze.) Abb. 4397 b. Pneumoperitoneum, rechte Seitenlage, Ventralbild. Schema nach Partsch. 1 = Herz, 2 = Zwerchfell, 3 = Milz, 4 = Lig. phrenicocolicum, 5 = Niere, 6 = Darmbein. Abb. 4397 c. Pneumoperitoneum, linke Seitenlage. Dorsalbild. Schema n. Partsch. 1 = Herz, 2 = Zwerchfell, 3 = Leber, 4 = Niere, 5 = Darmbein.



c



Der zweite wichtige Schritt zur Diagnose besteht nach Pettinari in der angiographischen Untersuchung, um die Vaskularisation der Leber darzustellen.

Ist die Vena portae durchgängig, so liefert die Splenoportographie oft eindrucksvolle Bilder, stets müssen sie aber mit den anderen Befunden vergleichend bewertet werden. Während bei gutartigen Veränderungen verschiedener Natur die Gefäße nur verlagert sind, beobachtet man bei den bösartigen Tumoren eine pathologische Vaskularisation. Manche der portalen Gefäße endigen plötzlich wie abgebrochen. Bei ausgedehnten Tumoren erscheint ein ganzer Lappen gefäßlos; dies beobachtete Pettinari jedoch auch bei großen Echinokokkuscysten.

Die Splenoportographie erlaubt festzustellen, welche unklaren Massen der Leber angehören, deren Sitz und Volumen zu bestimmen, ob es sich um eine einzige Masse handelt oder nicht und ob der Tumor benigner oder maligner Natur ist.

Die Phlebographie der Venae hepaticae hat sich trotz der bisher geringeren Erfahrungen als nützlich und ungefährlich erwiesen. Sie ergänzt die Befunde der Splenoportographie und ersetzt sie in Fällen von prähepatischem Block. Gewöhnlich werden zehn bis fünfzehn Kubikzentimeter einer 70%igen Joduronlösung oder analoger Präparate in die Venae hepaticae mittels Katheter durch die Vena femoralis eingeführt. Für anatomisch-röntgenologische Zwecke läßt sich das Gebiet der Venae hepaticae in vier Zonen aufteilen, die durch entsprechende Bewegung des Katheters erreichbar sind.

Während bei gutartigen raumfordernden Prozessen die venösen Äste verlagert und komprimiert sind, sind abnorm verwischte Auflockerungen, Unregelmäßigkeiten, Gefäßunterbrechungen und Übertritt von Kontrastmittel in das Parenchym Zeichen von malignen Formationen.

Die Aortographie ist eine wesentliche Bereicherung für die Diagnostik. Sie wird mit Hilfe der von Seldinger 1953 eingeführten perkutanen transfemoralen Kathetermethode gegenüber den älteren Techniken entscheidend verbessert.

Die Röntgenbilder werden möglichst mit Serienfilmwechsellern bei der Hälfte und am Ende der Injektion gemacht, nach 1 und 2 Sekunden für die arterielle Phase, nach 3,4, 6,8 Sekunden für die parenchymale Phase und bei 11,13,15 und 18 Sekunden für die venöse Phase.

Auch das Aortogramm zeigt bei malignen Tumoren, ebenso wie die erwähnten angiographischen Methoden, eine Abknickung der Gefäße, Unterbrechungen sowie abnorme Verteilung mit undeutlichen oder pathologischen Zonen. Nach Milanes (zit. nach Pettinari) kann man eine Vermehrung der arteriellen Vaskularisation bemerken und bei einem seiner Fälle war die Arteria hepatica stark nach unten verlagert.

Die Leberblindpunktion mit der Vim-Silvermann- oder Menghini-Nadel ist sehr wertvoll, wenn man pathologisches Gewebe trifft. Ihre Durchführung ist leicht und, aseptische Kautelen vorausgesetzt, sind Komplikationen sehr selten. Die Punktion erfolgt zwischen dem 8. und 9. ICR in der vorderen Axillarlinie am Leberrand unter dem Rippenbogen; im Falle einer Hepatomegalie in dem Bereich, welcher durch die klinische Untersuchung verdächtig ist. Ein negativer Befund genügt nicht, um einen Tumor auszuschließen. Bei Vorhandensein eines Parenchyms in trüb-granulöser Degeneration mit Erhaltensein des mesenchymalen Gewebes der Kupfferschen Sternzellen und der Histiocyten in den periportalen Feldern kann ein blastomatöser Prozeß vermutet werden. Diese reine Hepatose mit parenchymaler Degeneration und mesenchymaler Beteiligung beobachtet man in Zonen, welche sich unmittelbar an jene mit maligner Entartung anschließen (Gambigliani-Zoccoli zit. nach Pettinari).

Zur Abgrenzung einer anderweitig nicht zu klärenden Hepatomegalie hat sich die gezielte Biopsie jetzt überall durchgesetzt. Die im Jahre 1910 von Jakobaeus inaugurierte Laparoskopie verdankt ihren Ausbau H. Kalk, der im Jahre 1942 die Methode durch die zusätzliche gezielte Leber-

punktion erweiterte. Die Gefahren sind bei der gezielten Laparoskopie geringer als bei der Blindpunktion. Die Leber kann gut eingesehen und eine Blutung kann kontrolliert werden. Außerdem lassen sich Punktionen an mehreren Stellen und in den verdächtigen Bezirken durchführen. Die sichere Diagnose eines Lebertumors war bisher in allen Fällen nur durch die offene Probepunktion möglich, abgesenen von den zahlreichen Fällen, welche erst durch die Autopsie geklärt wurden.

Für den Chirurgen stellt sich bei vielen dieser komplizierten Untersuchungsmethoden die naheliegende Frage, ob nicht durch eine Probeparotomie eine schonendere und sicherere Klärung erreicht wird. Freilich erfordert die Probeparotomie eine Allgemeinnarkose und der große Vorteil einer Palpationsmöglichkeit kann nur durch entsprechend große Schnittführung wahrgenommen werden. Liegt an der Oberfläche keine sichtbare Veränderung vor und läßt sich kein sicherer Palpationsbefund erheben, dann muß entweder mit der Punktionsnadel Gewebe entnommen werden oder der verdächtige Bezirk ist operativ anzugehen. Der große Vorteil der Laparotomie wird andererseits ohne weiteres evident, wenn ein sichtbarer oder palpabler Tumor vorliegt. In allen Fällen, bei denen auf Grund der Voruntersuchungen eine der genannten pathologischen Veränderungen erwartet werden kann, ist die Probeparotomie angezeigt.

Die von Pettinari angegebenen Methoden der Hepatographie mit radioaktiven Isotopen scheinen in diesem Zusammenhang mehr von theoretischem Interesse zu sein. Renfer und Koll. (zit. nach Pettinari) haben die Hepatographie mit radioaktivem Gold vorgeschlagen, wonach pathologische Gebiete von 5 cm Durchmesser und weniger dargestellt werden können. Eine andere diagnostische Methode von großer Wichtigkeit (jedoch noch wenig angewandt) ist nach Pettinari jene, welche ebenfalls auf der Verwendung von radioaktiven Substanzen beruht, Substanzen, welche elektiv von der Leber gebunden werden. Verwendet werden Albumin oder Rosa Bengala,

markiert mit J ¹³¹ sowie kolloidales Gold 198.

Nach der Originalmethode von Stirrett und Koll. (zit. nach Pettinari) verwendet man menschliches Albumin, welches mit Jod-Radium (Rihsa) markiert ist. Mit diesen Substanzen bestimmt man die Radioaktivität der Leberzone in koordinierenden Punkten mit Hilfe eines Funkenzählers. Die erhaltenen Werte, welche am Processus xiphoideus gemessen werden, sind in Prozenten ausgedrückt; der Processus xiphoideus wird gemäß Übereinkommen als Ausgangspunkt angenommen. Die Methode bewährt sich bei Tumoren, welche nicht allzu klein und nicht zu tief gelegen sind. Bei Vorhandensein von Ascites und seltener bei akuten abdominellen Läsionen können Irrtümer vorkommen.

Die Leberfunktionsproben sind nach übereinstimmender Ansicht der meisten Autoren, insbesondere der Angloamerikaner, von geringem Wert für die Diagnose. Einige sind jedoch notwendig, da die Leberfunktionsteste nicht nur den Anfangsbefund registrieren, sondern Ausgangspunkt einer Verlaufskontrolle vor, während und nach dem chirurgischen Eingriff sein sollen. Neben den üblichen allgemeinen Untersuchungen, wie Kontrolle von Temperatur, Puls, Blutdruck, Urin, Wa. R., Senkungsgeschwindigkeit haben sich nach Stucke für die Bedürfnisse des Chirurgen als ausreichend erwiesen:

1. für den Eiweißhaushalt: Elektrophorese, Takata-Ara-Reaktion, Weltmannsches Koagulationsband, Cadmiumsulfat-Probe, Thymol-Trübungstest.

Für die Diagnose der Hepatopathien im allgemeinen ist die Untersuchung der mesenchymalen Funktionen mittels Elektrophorese der einzelnen Plasma-Protein-Fraktionen am wichtigsten. Da die Leber bei der Herstellung und beim Stoffwechsel der Proteine des Blutes eine besondere Aufgabe entfaltet, wird ein Leberschaden den normalen Ablauf dieser Funktionen beeinträchtigen und dies eine mehr oder weniger tiefe Veränderung des normalen Plasma-Protein-Bildes zur Folge haben. Das große Volumen der Leber und das Vorhandensein von Reservezonen, welche unter besonderen Alarmbedingungen in aktive

Funktion treten können, erklären es, daß oft schwere, jedoch lokalisierte Läsionen keine sichtbaren funktionellen Ausfallerscheinungen hervorrufen, während Läsionen von kleinerem Ausmaß, welche aber fast auf das ganze Parenchym diffus verteilt sind, eine Dysproteinämie von bedeutendem Ausmaß verursachen können. Der Typus der Dysproteinämie steht vor allem mit den geschädigten Elementen in Zusammenhang. Betrifft die Schädigung vorwiegend die Leberzellen, so zeigt die Elektrophoresekurve neben einer Hypalbuminämie eine Zunahme der Alpha-Fraktion; wenn die Schädigung besonders das R E S betrifft, so werden die Gamma-Globulin-Fraktionen vermehrt sein. Wenn man diese Erwägungen allgemeinen Charakters in Betracht zieht, ergibt sich für die malignen Neoplasmen der Leber folgendes: sie können über längere Zeit ohne Veränderungen im Proteinbild bleiben, nur dann ergeben sich besondere Befunde, wenn sich der Prozeß bereits in einem fortgeschrittenen Stadium befindet, das heißt, wenn ein großer Teil der Drüse direkt oder indirekt vom neoplastischen Prozeß ergriffen ist. Die meist vermehrten Fraktionen sind die Alpha- und die Beta-Globuline. Nach einigen Autoren ist einer Hyper-Alpha₂-Globulinämie häufiger bei metastatischen Tumoren zu beobachten, während die primären malignen Gewächse der Leber häufiger eine Hyper-Beta-Globulinämie zeigen.

2. für den Kohlehydratstoffwechsel: Galaktosebelastung
3. für den Fett- und Lipidstoffwechsel: Bestimmung des Cholesterins und der Cholesterinester
4. für den Gallenfarbstoffwechsel: Prüfung des Bilirubins im Serum, Nachweis von Urobilin und Urobilinogen
5. für die Ausscheidungs- und Entgiftungsfunktionen: Hippursäuretest bei normaler Nierenfunktion, Bromthalein-Probe
6. für den Wasserhaushalt: Clearance-Prüfungen
7. sonstige Prüfungen: Nachweis des Serumeisens und -kupfers, Bestimmung von Prothrombin, Faktor V und VII.

In der angloamerikanischen Literatur beschränkt man sich einhellig auf einige wenige der oben angeführten diagnosti-

schen Schritte. Zur Diagnosestellung wird eine Abdomen-übersichtsaufnahme und - zur Abgrenzung gegenüber einem Nierentumor - ein intravenöses Pyelogramm empfohlen, letzteres besonders nach Injektion in die Vena saphena, um eine mögliche Verlagerung der Cava inferior darstellen zu können. Eine Kontrastdarstellung des Magen-Darm-Traktes wird im allgemeinen als überflüssig bezeichnet. Ebenso sind nach Ansicht der meisten Autoren die Laboratoriumsuntersuchungen negativ. Unbedingt erforderlich ist dagegen der röntgenologische Ausschluß von Lungen- und Knochenmetastasen.

In der Differentialdiagnose müssen zunächst alle Affektionen ausgeschlossen werden, welche mit einer Hepatomegalie einhergehen. Hier erfolgt nur eine summarische Aufzählung (nach Hünerwadel):

1. Hepatomegalien bei entzündlichen Prozessen: Hepatitis infectiosa, Leberabszesse, Sepsis, Tuberkulose, Lues, Malaria und andere.
2. Hepatomegalien durch venöse Stauung: dekompensierte Herzinsuffizienz, akute und chronische Lungenprozesse, Milzvenen- und Pfortaderthrombose (portale Hypertonie).
3. Lebercirrhosen verschiedener Ätiologie.
4. Verschlußicterus: Steine, Parasiten, Lymphknoten.
5. Parasitäre Lebercysten.
6. Speicherkrankheiten, Lipoidosen: Niemann-Pick, Gaucher, von Gierke usw.
7. Retikuloendotheliosen.
8. Blutkrankheiten: Morbus haemolyticus neonatorum, hämolytischer Icterus, Leukosen, makrocytäre hyperchrome Anämie.
9. Intoxikationen.

Weiterhin muß bei einem vergrößerten Abdomen an Tumoren des Verdauungstraktes und besonders an Tumoren der Nierengegend gedacht werden. 4/5 aller Bauchtumoren des Kindesalters betreffen die Nierengegend. Bei diesen Geschwülsten sind zwei Arten zu unterscheiden, nämlich die von der Niere

ausgehenden Adenosarkome, die sogenannten Wilmstumoren und die im typischen Falle in der Nebenniere lokalisierten Neuroblastome des Sympathicus. Beide Geschwülste haben in ihrem klinischen Erscheinungsbild manches gemeinsam, so daß die Unterscheidung am Krankenbett oftmals nicht einfach ist. Wegen der großen praktischen Bedeutung dieser retroperitonealen Geschwülste und zur Abgrenzung gegen Lebertumoren sei tabellarisch eine Differentialdiagnose (modifiziert nach Schultze-Jena) angeführt:

	Wilmstumor	Neuroblastom
Häufigkeit (retroperit. Geschwülste des Kindes)	50%	30-50%
Altersgipfel	3. Lebensjahr	Säuglinge
Ausdehnung	meist bis zur Mittellinie (wächst abdominalwärts)	überschreitet die Mittellinie häufig und frühzeitig
Oberfläche	glatt	höckrig
Metastasen	meist spät: Lunge, Pleura	frühzeitig: Skelett, Leber
Knochenmark	o.B.	oft Tumorzell- verbände
Röntgenbild des Nieren- beckens	meist stark deformiert	caudal verlagert
Verkalkungen	selten	sehr häufig
Gefäßreichum	gering	ausgeprägt
Strahlenemp- findlichkeit	meist gut	besonders groß

Diagnostische Irrtümer

Die in der Literatur am häufigsten beschriebene Fehldiagnose bei autoptisch gesicherten Lebertumoren betrifft die oben charakterisierten Tumoren der Nierengegend. Im allgemeinen läßt sich durch das intravenöse Pyelogramm eine diagnostische Klärung herbeiführen.

Bei der klinischen Diagnose eines toxisch-septischen Zustandes oder eines Leberechinokokkus hat häufig erst die Obduktion die Diagnose eines primär malignen Lebertumors ergeben. In diesem Zusammenhang soll noch erwähnt werden, daß die Hämangiome und die Hämangioendotheliome, die hier nicht näher beschrieben wurden, in symptomatologischer Hinsicht eine gewisse Sonderstellung einnehmen. Sie manifestieren sich in den meisten Fällen schon kurz nach der Geburt oder in den ersten Lebensmonaten. Als Folge des hämodynamischen Effektes dieser stark vaskularisierten Tumoren können Cyanose und Dyspnoe zur Fehldiagnose eines kongenitalen Herzvitiums führen (Clatworthy, Boles und Newton; Crocker, Winters, Le Vick). Es ist bekannt, daß arteriovenöse Shunts eine Herzhypertrophie und Dekompensation bewirken können. Hämangioendotheliome der Leber sollen denselben Effekt haben. Die Phaenokopie eines Herzfehlers ist aber kein obligates Zeichen; häufig ist der klinische Verlauf stumm und die Tumoren machen sich erst später durch ihre Größenzunahme bemerkbar. In der proliferativen Phase besteht die erhebliche Gefahr der Spontanruptur, welche zur tödlichen inneren Blutung führt. Dem klinischen Verlauf eines von Crocker beschriebenen Falles ist zu entnehmen, daß Hämangioendotheliome, ähnlich wie die Hämangiome der Haut, mit denen sie oft vergesellschaftet sind, spontan oder nach Röntgenbestrahlung verschwinden können.

Es muß abschließend betont werden, daß eine große Zahl diagnostischer Irrtümer dadurch entsteht, daß noch viel zu wenig an die Möglichkeit eines bösartigen Tumors bei Säuglingen und Kindern gedacht wird.

Therapie

Die Resektion ist für die Behandlung der bösartigen Tumoren der Leber die Methode der Wahl. Die manchmal in der Literatur vorgeschlagene Chemotherapie und Röntgenbestrahlung haben sich bis heute nicht bewährt. Nach Weicker fallen dem Vorurteil, daß die Prognose bösartiger Tumoren infaust ist, jährlich mehrere hundert Kinder in Deutschland zum Opfer. Die meisten amerikanischen Autoren sind der Auffassung, daß eine Tumorentfernung in jedem Falle versucht werden sollte, sofern noch keine Metastasen vorliegen und die Geschwulst in einem der beiden Leberlappen lokalisiert ist. Der Ausdehnungsgrad des Tumors ist aber auch intra operationem oft schwer zu beurteilen, da bei einem gut gegen das gesunde Lebergewebe abgegrenzten Prozeß bereits ein Einbruch in die Bluträume vorliegen kann. Die extrem aktive Einstellung fast aller amerikanischen Autoren basiert auf der einfachen Überlegung, daß die Operation bei den malignen Tumoren die einzige Möglichkeit sei, die hoffnungslose Prognose zu verbessern.

Stucke gibt als absolute Kontraindikationen für die Resektion, über die rein örtlichen Anzeigebereiche hinaus, folgendes an:

- a) schlechter Allgemeinzustand
- b) Leberinsuffizienz oder schlechte Leberfunktionen
- c) ungenügende Nierenleistung
- d) schlechte Herz- und Kreislaufverhältnisse
- e) Metastasierungen
- f) komplizierende Nebenkrankheiten

Unter Berücksichtigung dieser Kontraindikationen und Würdigung der bisherigen Operationsresultate wird es klar, wie schwierig die Indikation zu einem solchen Eingriff wie der Resektion zu stellen ist.

Auf die entsprechende Vorbereitung, eine individuelle Narkose und eine sorgfältige Nachbehandlung soll hier nicht näher eingegangen werden. Grundsätzlich ist zunächst eine Laparo-

tomie angezeigt, um sich von der Operabilität zu überzeugen. Erweist sich der Tumor als resezierbar, dann wird man je nach Lokalisation und Ausdehnung des Befundes den Eingriff entweder abdominell fortsetzen oder den Patienten umlagern und thorakotomieren. Inspektion, Palpation und zusätzliche Röntgenuntersuchungen sind Richtungsweiser für das weitere Vorgehen.

Auf die verschiedenen Formen der typischen und atypischen Resektionsbehandlung wird in dieser Arbeit nicht näher hingewiesen. Lediglich auf zwei vor wenigen Jahren empfohlene Resektionsverfahren soll eingegangen werden, da sie kennzeichnend für den derzeitigen Entwicklungsstand und die intensiven Bemühungen um die möglichst "blutrockene" Resektion sind. Hämorrhagien, Luftembolien und Galleperitonitiden waren die häufigsten Komplikationen bei der Resektion mit dem Messer; diese Gefahr ist bei den folgenden beiden Methoden wesentlich geringer geworden.

Drobni und Mitarbeiter haben ein Resektionsverfahren angegeben, das im Prinzip "atypisch", andererseits jedoch anatomiegerecht ist, da die Durchtrennung des Parenchyms in den gefäßgebundenen Resektionsebenen erfolgt.

Nach Mobilisierung des befallenen Leberabschnittes wird das Parenchym mit einem vier Millimeter dicken Plexiglasmesser, das eine Kreisschnittform hat und dessen Diagonale schräg scharf geschliffen ist, durchtrennt. Die Messerscheibe wird auf die Schnittfläche gepresst, mit der anderen Hand wird ein Gegendruck ausgeübt. Durch schrittweises Abziehen des durchsichtigen Messers können die Gefäße einzeln dargestellt und ligiert werden. Abschließend werden die Schnittflächen mit einer von Popescu angegebenen atraumatischen Chrom-Catgut-Naht, die durch reihenweise angeordnete Bioplastplättchen geführt wird, komprimiert.

Eine geradezu revolutionäre Abkehr von der bisher geübten konventionellen "typischen" oder "atypischen" Resektionstechnik stellt das von Tien-Yu Lin und Mitarbeitern entwickelte Verfahren der "Finger-Fracture-Dissection" dar. Tien-Yu Lin bezeichnet die von ihm angegebene Methode als

die "anatomische" Leberresektion schlechthin, da sie die morphologischen Besonderheiten der Leber mit ihrer Vielzahl von Anomalien und Variationen der Gefäßbäume voll berücksichtige und die Opferung gesunden Lebergewebes überflüssig mache.

Nach Mobilisierung des tumortragenden Leberabschnittes und Darstellung der Vena cava wird das Ligamentum hepato-duodenale abgeklemmt, der Tumor mit der linken Hand umfaßt und die Resektionslinie durch eine oberflächliche Incision markiert. Dann wird zwischen dem Zeigefinger, der an der Vorderseite und dem Daumen, der an der Hinterfläche der Leber angelegt ist, das Parenchym durchquetscht ("fractured and smashed").

Alle noch so kleinen Gefäße und Gallengänge können so erfaßt und sukzessive unterbunden werden. Der Eingriff beginnt im Bereich des Hilus, um zunächst die größeren Gefäße sicher zu versorgen. Anschließend werden, nach dorsal weiter vorgehend, die kleineren Arterien, Venen und Gallengänge ligiert. Anomalien des Gefäßverlaufes stellen keine Kontraindikation gegen dieses Verfahren dar.

Die Technik hat sich, nach einer persönlichen Mitteilung von Professor Nicole, sehr bewährt. Nicole wandte die Methode bei der Resektion des linken Leberlappens wegen Tumor an. Als besondere Vorteile dieser Methode werden herausgestellt:

1. die Resektionen werden gleichsam in Blutleere ausgeführt;
2. Segmentresektionen sind ohne jedes Risiko durchführbar;
3. Venenäste bis zu 1mm Durchmesser können ohne Gefahr des Einreissens ligiert werden;
4. Lebernekrosen treten nicht auf, da nur kurze Parenchymstümpfe zurückbleiben.

Bei kritischer Betrachtung der verschiedenen Indikationen und operationstechnischen Konzeptionen leuchtet es ein, daß eine "typische" Resektion in der Mehrzahl der Fälle kaum konsequent durchgeführt werden kann (Ref. zit. n. Stucke).

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde versucht, die bereits unübersehbar gewordene Literatur, soweit sie zugänglich war, für praktische Gesichtspunkte auszuwerten. Dabei wurde durch die Beschränkung auf den wichtigsten bösartigen Lebertumor bei Säuglingen und Kindern, das primäre Lebercarcinom, die Übersichtlichkeit gewahrt; dennoch konnten auf dem Gebiet der Symptomatologie, Diagnostik und Therapie allgemein gültige Gesichtspunkte für alle Malignome der Leber bei Kindern aufgezeigt werden.

Literatur - Verzeichnis

- Alagille, D.: Tumeurs du foie et hépatectomie réglée chez le nourrisson. Cah. Coll. Méd. Hôp. Paris 2, 495-500 (1961)
- Anderson, D. H.: Tumors of infancy and childhood. Cancer (N.Y.) 4, 890 (1951)
- Apollonio, T.: Gli adenomi del fegato nell'infanzia. Contributo clinico. Clin. pediat. (Bologna) 44, 501-513 (1962)
- Arey, J. B.: In: W. E. Nelson, Textbook of Pediatrics, 7. Aufl., S. 1347, Philadelphia. W. B. Saunders Company 1959
- Assmann, H.: Die klinische Röntgendiagnostik der inneren Erkrankungen, 6. Aufl., Teil II. Berlin-Göttingen-Heidelberg. Springer 1950
- Beckmann, K.: Die Krankheiten der Leber und der Gallenwege. In: Handbuch der Inneren Medizin, 4. Aufl. Bd. III/2, Verdauungsorgane. Berlin-Göttingen-Heidelberg. Springer 1953
- Benson, Clifford D. and Charles R. Keiners: Asymptomatic abdominal masses in infants and children. A.M.A. Arch. Surg. 78, 688-697 (1959)
- Bigelow, N. and A. Wright: Primary carcinoma of the liver in infancy and childhood. Cancer 6, 170-178 (1953)
- Bloch, H. und Chazan, S.: Primäres Lebercarcinom mit Cirrhose. Arch. Pediat. 73, 89 (1956)
- Bodian, M. und White, L. L. R.: Neoplastic disease in childhood. Great Ormond Street Journal 4 (1952)
- Borman, J. B.; A. J. Harbott and D. Morris: Hepatic lobectomy in infancy for hepatoblastoma. Brit. J. Surg. 49, 11-13 (1961)
- Brunschwig, A.: The surgery of hepatic neoplasms with special reference to right and left hepatic lobectomies. Cancer (Philad.) 8, 1226 (1960)
- Büngeler, W.: Verhandl. Dtsch. Ges. f. Path., Hannover 1951
- Büngeler, W. und Eder, W.: Das primäre Lebercarcinom. Dtsch. med. Wschr. 85, 959-965 (1960)
- Caussade, L.; Florentin, F. und Neimann, W.: Haemangioendotheliom der Leber bei einem Neugeborenen. Arch. franç. Pédiat. 11, 514 (1954)

- Clatworthy jr., H. William; E. Thomas Boles jr. and Peter K. Kottmeier: Liver tumors in infancy and childhood. *Ann. Surg.* 154, 415-424 (1961)
- Clatworthy jr., H. William, E. Thomas Boles jr. and William A. Newton: Primary tumors of the liver in infants and children. *Arch. Dis. Childh.* 35, 22-28 (1960)
- Crocker, D. W. und Cleland, K. S.: Haemangioendotelium der Leber im Kindesalter. *Pediatrics* 19, 596 (1957)
- Croome, R. R. M.: Resection of the liver for primary hepatoma. *Canad. med. ass. J.* 86, 185-187 (1962)
- Davison, George: Malignant disease in childhood. *Med. Press* 241, 293-296 (1959)
- Donkers, J.: Sur un cas de carcinome hépatique chez le nourrisson. *Ann. Soc. belge Méd. trop.* 41, 415-424 (1961)
- Eckstein, Herbert B.; Keriman Marulyali and Altan Günalp: Malignant hepatic tumor presenting at birth. Report of a case. *Türk. J. Pediat.* 2, 49-54 (1959)
- Edmondson, H. A.: Differential diagnosis of tumors and tumor-like lesions of the liver in infancy and childhood. *J. Dis. Childh.* 91, 168-186 (1956)
- Edmondson, H. A.: Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. In: *Atlas of Tumor Pathology. Section 7, Fascicle 25*, Washington D.C. 1958
- Edmondson, H. A. and Steiner, K. E.: Primary carcinoma of the liver. A study of 100 cases among 48,900 necropsies. *Cancer (Philad.)* 7, 462-503 (1954)
- Elias, H.: Functional morphology of the liver. *Res. Service Med.*, 37, (Searle), 1953
- Eppinger, H.: Die Leberkrankheiten; allgemeine und spezielle Pathologie und Therapie der Leber. *J. Springer, Wien* 1937
- Fajers, Carl-Martin; Sture Falkmer, Erik Frisell and Matts Pehrson: Primary carcinoma of the liver and giant-cell-hepatitis in infancy. *Acta paediat. (Uppsala)* 49, 96-110 (1960)
- Falchi, G. e F. Gerlini: Rilievi clinico-statistici sulle forme tumorali osservate nel corso degli ultimi quindici anni alla Clinica pediatrica dell'Università di Roma. *Arch. ital. Pediat.* 19, 391-406 (1959)
- Fanconi, G. und Wallgren, A.: *Lehrbuch der Pädiatrie*. Benno Schwabe & Co., Basel-Stuttgart 1963
- Fazio, N. e P. Minicuci: Considerazioni su 144 casi di tumori infantili. *Riv. pediat. sicil.* 15, 118-130 (1960)

Fèvre, M. und Huguenin, K.: Malformations tumorales et tumeurs de l'enfant; p. 350, Paris 1953
 Fischel, A.: Lehrbuch der Entwicklung des Menschen. Springer Berlin 1930

Glatzl, J.: Primäre Lebergewächse im Kindesalter. Bericht über ein malignes Mesenchymom. Frankf. Z. Path. 71, 14-32 (1961)
 Graser, F.: Lebertumoren im Kindesalter. 60. Tagg. Dtsch. Ges. Kinderheilk. Heidelberg, 11.-13. IX. 61
 Gross, R. E.: Surgery of infancy and childhood. Saunders, Philadelphia 1953
 Grove, William J.; Alvin A. Watne, Olga M. Jonasson and Stuart S. Roberts: Vascular dissemination of cancer in children. A.M.A. Arch. Surg. 78, 698-702 (1959)

Hasse, W.: Die Segmenteinteilung der Neugeborenen- und Säuglingsleber. Z. Kinderchir. 1, 87-96 (1964), Heft 1/2
 Hegemann, G.: Allgemeine und spezielle chirurgische Operationslehre, 2. Aufl., Bd. I/2. Berlin-Göttingen-Heidelberg. Springer 1958
 Herxheimer, G.: Lebergewächse. In: Henke-Lubarsch: Hdb. der spez. pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. V/I, 797-987 (1930)
 Higginson, J. and Steiner, P. E.: Definition and classification of malignant epithelial neoplasms of the liver. Acta Un. int. Cancr. 17, 593-603 (1961)
 Histologische Nomenklatur menschlicher Tumoren: Z. Krebsforsch. 63, 75-98 (1959)
 Hofmann, C.: Über wahre Cysten der Leber mit besonderer Berücksichtigung der klinisch bedeutungsvollen Cystadenome. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 10, 476-500 (1902)
 Hünerwadel, Ursula: Lebertumoren im Kindesalter. Ann. pediat. (Basel) 198, 44-63 (1962)
 Huth, E.: Probleme der Prophylaxe maligner Tumoren im Kindesalter. 58. Tagg. Dtsch. Ges. Kinderheilk., München, 31. VIII.-2. IX. 1959

Jaffe, K.: Beitrag zur Frage der Morphogenese der Leberveränderungen und der Lebertumoren (an Hand von Versuchen mit durch Buttergelb erzeugten Lebertumoren). Frankfurt. Z. Path. 59, 42-51 (1947)
 Jones, Elise: Primary carcinoma of the liver with associated cirrhosis in infants and children. Report of a case. Arch. Path. 70, 5-12 (1960)

- Kattan, K., I. Langer and H. Sufrun: Calcified foci in primary hepatic carcinoma in infancy. A case report, an X-ray and pathological study. *Israel med. J.* 18, 296-298 (1959)
- Kempf, J. und Korn, K.: Primärer Leberkrebs beim Kind. *Ann. Anat. path.*, N.S. 1, 514 (1956)
- Kettler, H.: Die Leber. In: E. Kaufmann, *Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie*, 11. und 12. Auflage, Bd. II, 3. Lfg. W. de Gruyter & Co., Berlin 1958
- Kiesewetter, W. B. and Edward J. Mason: Malignant tumors in childhood. *J. Amer. med. Ass.* 172, 1117-1121 (1960)
- Koch, Kjell and John Bradford: Primary carcinoma of the liver in infancy. *A.M.A. J. dis. Child.* 98, 86-89 (1959)
- Köhn, Kurt: Der primäre Leberkrebs. Monographie. Springer Berlin-Göttingen-Heidelberg 1955
- Koop, C. Everett: Abdominal tumors in infants and children. *Arch. Dis. Childh.* 35, 1-16 (1960)
- Kremer, K., H. Hilke: Operative Behandlung von Lebertumoren. *Zbl. Chir.* 84 (1959) 31, 1225-1232
- Lee, C. M. Jr., Newstedt, J. R. and Siddall, H. S.: Large abdominal tumors of childhood. *Ann. Surg.* 143, 803 (1956)
- Leone, Antonietta: Frequenza ed importanza dei tumori infantili (con speciale riguardo ai tumori epatici) fra i ricoverati della Clinica Pediatrica di Cagliari nel decennio 1951-1960. *Ann. ital.ediat.* 14, 247-261 (1961)
- Levick, L. und Rubie, J.: Phänotypie eines angeborenen Herzfehlers durch ein Haemangioendotheliom der Leber. *Arch. Dis. Childh.* 28, 49 (1953)
- Maisin, J.: Cancer. Tome I, Hérité, Hormones, Substances cancérigènes. Casterman, Tournai-Paris, 1948
- Maisin, J.: Cancer. Tome II. Radiations, Virus, Environnement, p. 308. Casterman, Tournai-Paris, 1949
- Martoni, L. und Brillanti, F.: Primäre Geschwülste der Leber im Kindesalter. *Clin. pediat.* 36, 3 (1954)
- Martouzet, B.: Discussion sur le gros foie de l'enfant. *Méd. infant.* 68, nr. 3, 41-58 (1961)
- McDougal, A. A. and Ch. D. Gatzimos: Primary carcinoma of the liver in infants and children. *Cancer (Philad.)* 10, 678 (1957)
- McWilliam, P. K. A.: Malignant hepatoma in a boy aged 7 years with post-operative survival for over 3 years. *Brit. J. Surg.* 49, 14-16 (1961)
- Michael, Paul: Tumors of infancy and childhood. J. B. Lippincott Company, Philadelphia and Montreal 1964
- Morgan, J. D., W. S. Hartroft: Juvenile Liver. *Arch. Path.* 71 (1961), Nr. 1 January (Chicago)

- Nagai, Hideo; Hideo Tomura, Haruki Mikawa, Yujiro Okubo, Yutaka Watanabe and Fumio Fukuhara: Some observations in the incidence and course of neoplastic diseases in Japanese children. *Ann. paediat. jap.* 6, 195-217 (1960)
- Neimann, N., G. Kauber, M. Manciaux und A. Duprez: A propos de trois cas de tumeur maligne du foie du nouveau-né. *Cah. Coll. Méd. Hôp. Paris* 3, 696-698 (1962)
- Nicole, R.: Persönliche Mitteilung Dez. 1964
- Nixon, H. H.: Leberchirurgie im Säuglings- und Kindesalter. *Z. Kinderchir.* 1, 83-86 (1964) Heft 1/2
- Noeggerath, L.: Geburtsninderernis infolge eines Lebercarcinoms beim Neugeborenen. *Dtsch. Klin.* 6, 496 (1854)
- Novikoff, A. B. and Essner, E.: The liver cell. Some new approaches to its study. *Amer. J. Med.* 29, 102-131 (1960)
- Orcel, L.: Etude sur les épithéliomas primitifs du foie. *Path. et Biol.* 34, 337-404 (1958)
- Packard, G. B. and H. Palmer: Primary neoplasms of the liver in infants and children. *Ann. Surg.* 142, 214-227 (1955)
- Pendle, O. und A. Scherlacher: Über einen Fall von Hypernephrom der Leber. *Öster. Z. Kinderheilk.* 4, 269 (1950)
- Peterson, Raymond D. A.; Richard L. Varco and Robert A. Good: A five-year survival of an infant after surgical excision of an embryonal hepatoma. *Pediatrics* 27, 474-476 (1961)
- Petrakis, Nicholas L.: Malignant disease in children. *J. Chron. Dis.* 12, 368-376 (1960)
- Petri, W.: Seltene raumbeengende Oberbauchprozesse. *Zbl. Chir.* 83, 1269 (1958)
- Pettinari, Vittorio: Leberresektion. Operationsindikation, Technik und Erfolgsmöglichkeiten. Urban & Schwarzenberg Wien und Innsbruck 1960
- Popper, Hans und Fenton Schaffner: Die Leber. Struktur und Funktion. Thieme Stuttgart 1961
- Posarelli, Stefano: In tema di carcinoma epatico nell'infanzia. *Fracastoro* 55, 194-200 (1962)
- Ramenghi, Michele e Gianna Piera Colombo: Contributo anatomo-clinico allo studio dei tumori epatici primitivi nell'infanzia. *Fracastoro* 54, 213-240 (1961)
- Rappaport, A. M.: Anatomic considerations. In: *Diseases of the liver*. Edited by L. Schiff. Pitman & Sons, Ltd., London 1956

- Reifferscheid, M.: Über die Symptomatologie umschriebener Leberveränderungen. Dtsch. med. Wschr. 82, 1294 (1957)
- Reifferscheid, M.: Chirurgie der Leber, Klinik und Technik. Thieme Stuttgart 1957
- Rickham, P. D.: The surgery of premature infants. Arch. Dis. Childh. 32, 508 (1957)
- Rossi, E. (Hrsg.): Tumoren im Kindesalter. Padiatr. Fortbildungskurse für die Praxis, Nr. 13. S. Karger, Basel-New York 1964
- Roth, D. and P. A. Duncan: Primary carcinoma of the liver after giant-cell hepatitis of infancy. Cancer (Philad.) 8, 986 (1955)
- Roulet, F. C.: Anatomopathological considerations on primitive cancer of the liver. Acta Un. int. Cancr. 13, 623-627 (1957)
- Roulet, F. C.: Anatomie pathologique du cancer primitif de la travee hepatique. In: Cancer primitif du foie et des voies biliaires; 5-24, J. Delarue et L. Frühling. Masson et Cie, Editeurs, Paris 1958
- Salamone, P.: Die Erstgewachse der Leber. Minerva pediat. (Torino) 5, 574 (1953)
- Sansotta, Salvatore: Rilievi statistici sui tumori maligni della infanzia accertati negli Spedali Riuniti di Arezzo nel ventennio 1939-1958. Pediatria (Napoli) 68, 1114-1123 (1960)
- Schinz, H. R., W. E. Baensch, E. Friedl und E. Uenlinger: Lehrbuch der Röntgendiagnostik, Bd. 4, Innere Organe. Thieme Stuttgart 1952
- Schmid, Franz: Maligne Tumoren des Wachstumsalters. Neue Z. ärztl. Fortbild., N. F., 3, 344-347 (1960)
- Schmid, Franz; Gerhard Weber: Röntgendiagnostik im Kindesalter. J. F. Bergmann, München 1955
- Schultze, Jena, B. S.: Über bösartige Geschwülste im Kindesalter. Med. Klin. 55, 2093-2100 (1960)
- Schumann, H. D.: Beitrag zur Kasuistik der primären Haemangioendotheliome der Leber. Frankfurt. Z. Path. 55, 1 (1941)
- Schweisguth, Odile: Les tumeurs malignes chez l'enfant. Ann. Padiatr. 35, 439-441 (1959)
- Shorter, Roy G., Archie H. Baggenstoss, George B. Logan and George A. Hallenbeck: Primary carcinoma of the liver in infancy and childhood. Report of 11 cases and review of the literature. Pediatrics 25, 191-203 (1960)
- Sjellberg, M. A.: Diseases of the liver. New York: Grune & Stratton 1954
- Stein, F.: Blutbildung in einem primären Leberkrebs und in seinen Metastasen bei einem Säugling. Virchows Arch. path. Anat. 322, 145 (1952)
- Steiner, M. M.: Primary carcinoma of the liver in childhood. Amer. J. Dis. Child. 55, 807 (1938)
- Stickler, Gunnar B., Donald Pinkel, Paul Clark and Marijo Fasulo: Serum protein fractions in children with malignant tumors. Cancer (Philad.) 13, 446-448 (1960)

Stransky, E. N. Pesigan: Über Leberkrankheiten im Kindesalter.
Suppl. Ann. Paediatr. 1959
Stucke, Kurt: Leberchirurgie. Grundlagen-Grenzen-Möglichkeiten.
Springer Berlin-Göttingen-Heidelberg 1959

Tien-Yu Lin, Kai-Mo Chen and Tang Kue Kiu: Total right hepatic lobectomy for primary hepatoma. Surgery 48, 1048 (1960)
Tien-Yu Lin: Referat Kurt Stucke: Hemihepatektomien und Leberresektionen, in: Dtsch. med. Wschr. 88, 2426-2431 (1963)
Tomsykoski, A. J. and R. C. Stevens: Embryonalzellen-Carcinom der Leber. J. Pediat. 43, 309 (1953)

Warburg, Otto: On the origin of cancer cells. Science 123, 309-314 (1956)
Warvi, W. N.: Primary neoplasms of the liver. Arch. Path. (Chicago) 37, 367 (1944)
Wells, H. G.: Occurance and significance of congenital malignant neoplasm. Arch. Path. (Chicago) 30, 535 (1940)
Wetzel, G.: Der Magendarmschlauch mit Anhangsdrüsen. In: Handbuch der Anatomie des Kindes, J. F. Bergmann, München 1938
Wilkins, L. und Ravitch, M. M.: Adrenocortical tumor arising on the liver of a 3 years old boy. Pediatrics 9, 671 (1952)
Wilson, J. W.: Hepatic structure in relation to function. In "Liver Function", 175-192, R. W. Brauer, ed., Am. Inst. Biol. Sci., Washington C. D. 1958
Winters, R. W., S. J. Robinson and G. Bates: Hämangioma of the liver with heart failure. Pediatrics 14, 117 (1954)
Wohlgemuth, E. und Nasar: Maligne Mesenchymtumoren der kindlichen Leber. Z. Kinderheilk. 84, 39-50 (1960)
Wood, H.: Generalized essential xanthomatosis (type Niemann-Pick) associated with primary carcinoma of the liver in an infant. Arch. Path. (Chicago) 26, 873 (1938)
World Health Organisation: Histologische Nomenklatur menschlicher Tumoren. Z. Krebsforsch. 63, 75 (1959)

Yamagiwa, K.: Zur Kenntnis des primären parenchymatösen Lebercarcinoms ("Hepatoma"). Virchows Arch. path. Anat. 206, 437 (1911)

- Zinoviev, A.S. and N.A. Zubov: Two cases of primary cancer of the liver in children. *Pediatrics (Mosk.)* 40, Nr. 11, 65-67 (1961)
- Zschiesche, Wolfgang: Lebercirrhose und primäres Lebercarcinom nach Morbus haemolyticus neonatorum. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* 101, 265-270 (1960)

L E B E N S L A U F

Am 11. August 1938 wurde ich, Alexander Zierer, als Sohn des Facharztes für Chirurgie und Gynäkologie Dr. Maximilian Zierer und seiner Ehefrau Elfriede, geb. Müller, in München geboren.

Von 1945 bis 1950 besuchte ich die Volksschulen in Grünwald bei München und Baldham bei München.

Im Jahre 1950 kam ich in die private Oberrealschule Berg am Starnberger See, 1952 in die staatliche Oberrealschule Landshut/Bayern. 1954 trat ich zufolge des Umzuges meiner Eltern von München nach Steingaden in die staatliche Oberrealschule Hohenschwangau/Füssen ein, wo ich im Jahre 1959 die Reifeprüfung ablegte.

Im Herbst 1959 begann ich mit dem Studium der Chemie an der Universität Erlangen; im Sommer 1960 mit dem Medizinstudium. Im Wintersemester 1960/61 bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung, im Sommersemester 1962 die ärztliche Vorprüfung.

Anschließend wechselte ich den Studienort und legte nach dem 6. klinischen Semester im Frühjahr 1966 die ärztliche Prüfung ab.

Von Mai bis Oktober war ich an der I. Medizinischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses München-Schwabing als Medizinalassistent tätig, anschließend fünf Monate auf der Zentralröntgenabteilung des gleichen Hauses. Seit Mai 1967 arbeite ich auf der chirurgischen Abteilung der Privatklinik Dr. Decker in München, ebenfalls als Medizinalassistent.

